

THESIS

MARBURG

1965

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Grundlagen für die pneumometrische Diagnostik mit dem Aludrin-Inhalationstest

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Haide Rohe

aus Denklingen

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Grundlagen für die pneumometrische Diagnostik mit dem Aludrin-Inhalationstest

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Haide Rohe

aus Denklingen

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 16.2.65
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med.H.Hensel
Referent: Priv.-Doz.Dr.med.G.Hildebrandt
Correferent: Prof.Dr.med.W.Schmid

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	3
II. <u>Methodik</u>	7
1) Versuchspersonen	7
2) Meßmethoden und apparative Technik	7
a) Pneumometrie (Atemstoßmessung)	7
b) Vitalkapazität	8
c) Pulsfrequenz- und Blutdruckmessung	8
d) Aerosol-Inhalation	9
3) Versuchsanordnungen	9
a) Aludrin-Inhalationstest	9
b) Austestung der optimalen Aludrin-Konzentration	9
4) Auswertung und statistische Methodik	10
III. <u>Ergebnisse</u>	13
1) Methodische Voruntersuchungen	13
a) Abgrenzung der optimalen Aludrin-Konzentration	13
b) Die Berechnung relativer Normgrenzen für den Aludrin-Inhalationstest	15
c) Zur Frage der Häufigkeit und Bewertung der Voruntersuchungen	17
2) Die Veränderung des maximalen Pneumometerwertes nach Aludrin-Inhalation (0,33 %)	23
3) Der zeitliche Verlauf der Aludrin-Wirkung	26
4) Das Verhalten der Vitalkapazität beim Aludrin-Inhalationstest	30
5) Die Beeinflussung des Aludrin-Effektes durch verschiedene Faktoren	30
a) Ausgangslage des Pneumometerwertes	30
b) Pulsfrequenz	33
c) Der Einfluß des Rauchens	35
IV. <u>Diskussion</u>	39
1) Zur Frage der Aludrin-Dosierung	39
2) Zur Standardisierung der Meßtermine	41
3) Zur Beurteilung der pneumometrischen Testergebnisse	43
a) Abgrenzung des Normalbereichs	43
b) Zur Beurteilung von Rauchern	46
V. <u>Zusammenfassung</u>	48
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	50



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die broncholytische Wirkung verschiedener Pharmaka wird in steigendem Maße im Rahmen der Atemfunktionsdiagnostik verwendet. Sie ermöglicht eine nähere Differenzierung obstruktiver Ventilationshindernisse sowie eine Abgrenzung latenter Bronchialspasmen. Als Indikator solcher broncholytischen Effekte kommen nur die sogenannten dynamischen, d.h. zeitbezogenen Ventilationsgrößen in Betracht, da diese in einer besonders engen Abhängigkeit vom Strömungswiderstand im Bronchialsystem stehen. VOLHARD (1908) hat erstmals auf die Möglichkeit hingewiesen, die Luftstromstärke der stoßförmig forcierten Expiration (Atemstoß) zur Beurteilung des Bronchialwiderstandes heranzuziehen; und die weiteren Untersuchungen haben seine Voraussetzung (VOLHARD 1921), daß die maximale Expirationsstromstärke von anderen Faktoren (Muskulatur, Vitalkapazität u.a.) nur unwesentlich beeinflusst wird, vielfach bestätigt (HADORN 1942; WYSS u. HADORN 1952; u.a.).

Die Methode der expiratorischen Atemstoßmessung ist nach zwei verschiedenen Richtungen hin ausgebaut worden. Einerseits ist sie als Atemstoßmessung im geschlossenen spiographischen System (expiratorische 1-sec-Kapazität, sogenannter TIFFENEAU-Test) zu einem gut fundierten Standardverfahren der klinischen Atemfunktionsdiagnostik entwickelt worden (GAUBATZ 1938; BOCK u. Mitarb. 1940; TIFFENEAU u. PINELLI 1948; GAENSLER 1951, 1955; KAPFERER 1954; vgl. auch HAMM u. DIETZ 1962). Auf der anderen Seite erscheint die Messung der maximalen Expirationsstromstärke im offenen System (Pneumometrie) wegen des geringen Aufwandes und der leichteren Handhabung zwar als Routineverfahren für die Praxis prädestiniert (ZIDEK 1962), doch haben sich die Beurteilungsgrundlagen für diese Methode nur sehr zögernd entwickelt.

Nachteilig für die Einführung der Pneumometrie wirkte zunächst, daß ein Teil der angegebenen Atemstoß-Meßgeräte keine vergleichbare Eichung besaß (VOLHARD 1908, 1921, 1929; OTTO 1937; MAGNUS u. SCHÖNDUBE 1954). Erst nachdem HADORN (1942) ein Pneumometer entwickelte, das die Atemstromstärke

direkt in Liter pro sec mißt, ist das Verfahren in größerem Umfange eingeführt worden. Abgesehen von einigen technischen Verbesserungen bieten auch neuere Pneumometerkonstruktionen (HILDEBRANDT u. HANKE 1956; WRIGHT u. McKERROW 1959) keine prinzipiellen Fortschritte mehr. Die praktische Beurteilung der Pneumometerwerte ist aber erst durch die Ableitung brauchbarer individueller Normwerte von HILDEBRANDT u. HANKE (1956) auf eine vergleichbare Basis gestellt worden. Dabei konnte durch Einführung einer Bezugsgröße von Atemstoß und Vitalkapazität (sog. VK-Zeit) auch ein Anschluß an die Ergebnisse der spiographischen Atemstoßmessung gewonnen werden (FABEL u. HAMM 1962; HALLETT u. MARTIN 1962; vgl. HILDEBRANDT 1963).

Auch die broncholytische Wirkung sympathikomimetischer Wirkstoffe kann, wie wohl erstmals von STEIGER u. HADORN (1946) gezeigt wurde, mit der pneumometrischen Methode dargestellt werden. WYSS u. STUCKI (1949) haben den ursprünglich von ROSSIER u. MEAN (1936) für die spiographische Diagnostik eingeführten Adrenalin-Versuch, bei dem Vitalkapazität und Atemgrenzwert vor und 10 min nach intramuskulärer Injektion von 1 mg Adrenalin bestimmt wurden, zu einem pneumometrischen Funktionstest modifiziert. Als broncholytisch wirkende Substanz wurde dabei ALUDRIN[®] (n-Isopropyl-nor-adrenalinsulfat) per inhalationem verabreicht. Diese Substanz wirkt stärker broncholytisch, (KONZETT u. RÖSSLER, 1940), hat aber eine relativ kurze Wirkungsdauer (vgl. ZIDEK 1963) und ist somit zu Testzwecken besonders geeignet.

Überblickt man die bisherigen Erfahrungen mit diesem Aludrin-Inhalationstest (vgl. Tabelle 1), so fällt auf, daß auch hier die Beurteilungsgrundlagen noch wenig einheitlich sind. Nicht einmal Wirkstoffdosierung und Untersuchungsanordnung sind hinreichend vergleichbar gewählt worden. Am meisten problematisch erscheinen die Differenzen im zeitlichen Abstand der Meßtermine sowie die erheblichen und z.T. grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich Größe und Dimension des Normalbereichs.

So soll die Atemstoßsteigerung nach Aludrin nach den Angaben von WYSS u. STUCKI (1949) normalerweise nicht größer als 0,3 l/sec sein, während z.B. JUNGE (1957) die Normgrenze

Untersucher	Atemstoß- Meßgerät	Aludrin- Konzentr.	Inhalationen Gerätetyp	Dauer	Kontroll- messungen	Norm- grenze	Anzahl d. Probanden
1. WYSS u. STUCKI(1949)	Pneumometer n.HADORN	1,0 %	Modell Dr. Stäubli oder Dr. Wolfer	12 Atemzüge	2 bis 3 min nach Inhal.	0,3 l/sec	13 Kinder 20 Erwachs.
2. MERKLE u. WYSS (1950)	Pneumometer n.WILBRANDT, WYSS u.ROTH	1,0 %	?	wie 1.	wie 1.	0,3 l/sec	20
3. H/ANSLIK u. LAURINAT(1957)	Pneumometer n.HADORN	0,5 %	?	wie 1.	wie 1.	0,3 l/sec	50
4. JUNGE (1957)	Pneumometer n.HADORN	1,0 %	?	10-12 Atem- züge	?	0,5 l/sec	?
5. HÄUSLER u. JULICH(1960)	Pneumotacho- graph n. HOCHREIN	1,0 %	?	12 Minuten	3 mal sofort n.Inhal.	6 - 8% d. Ausgangsw.	9 Frauen
6. ZIDEK(1962)	Pneumometer MINIMUS n. HILDEBRANDT	0,35%	?	10 Atemzüge	4 bis 5 mal 5 min nach Inhalation	10% des Ausgangsw. (36 -Grenze)	52 Erwachs.

Tabelle 1

erst bei 0,5 l/sec zieht; dieser Unterschied ist nicht auf eine verschiedene Wirkstoffkonzentration zurückzuführen. Andere Autoren geben die Grenzwerte in Prozent des Ausgangswertes an (HÄUSLER u. JULICH 1960; ZIDEK 1962) und kommen dabei, wenn man einen mittelgroßen absoluten Pneumometerwert zugrundelegt (z.B. 9,0 l/sec), sogar auf einen dreifach höheren Grenzwert als WYSS u. STUCKI (1949). Obwohl es theoretisch besser begründet ist, die Normgrenze in Relativwerten anzugeben, fehlt bisher der praktische Nachweis, daß ein solches Verfahren auch effektiv richtiger ist. Die unterschiedliche Zeitwahl bei der Kontrolle der broncholytischen Wirkung von "sofort nach Inhalation" bis zu 5 min später bedeutet angesichts des Fehlens hinreichend systematischer Verlaufskontrollen der Aludrin-Wirkung einen erheblichen Unsicherheitsfaktor.

Die eigenen Untersuchungen wurden mit dem Ziel unternommen, Einheitlichkeit und Sicherheit in der pneumometrischen Beurteilung des Aludrin-Inhalationstestes zu fördern. Neben der Austestung einer optimalen Aludrin-Dosis und einer Entscheidung über den Vorzug einer absoluten oder relativen Bemessung der Normgrenzen sollte durch Untersuchungen an einem großen Kollektiv gesunder Versuchspersonen das statistische Verhalten der maximalen und mittleren Pneumometerwerte geprüft und insbesondere hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs kontrolliert werden. Darüberhinaus sollte ermittelt werden, inwieweit das Ergebnis des Aludrin-Inhalationstestes von der Ausgangslage des Bronchialtonus bzw. von der vegetativen Gesamtsituation und insbesondere auch durch gewohnheitsmäßiges Rauchen beeinflusst wird.

II. Methodik

1) Versuchspersonen

An insgesamt 324 Studenten (220 männlichen, 104 weiblichen) wurden im Rahmen des physiologischen Praktikums Untersuchungen mit dem Aludrin-Inhalationstest durchgeführt. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 36 Jahren, bei 90% von ihnen jedoch zwischen 20 und 24 Jahren (Mittleres Alter 22,3 Jahre). Bei 47 Personen (31 Männern und 16 Frauen) ergab die eingehende Befragung Hinweise auf Störungen im Bereich der Atemwege. Im einzelnen handelte es sich dabei einerseits um Personen, die anamnestisch an Bronchialasthma gelitten hatten oder zu chronischer Bronchitis neigten, zum andern um solche, bei denen zur Zeit der Untersuchung eine katarrhalische Affektion der Luftwege bestand (Bronchitis, Angina, Schnupfen, "Erkältung"). Alle Störungen waren allerdings ohne wesentlichen Krankheitswert. 138 Probanden waren Nichtraucher; bei den Rauchern wurden "schwache Raucher", die nicht mehr als 10 Zigaretten täglich konsumierten, von "starken Rauchern" unterschieden (Einzelheiten s. Tabelle 2). Unmittelbar vor den Untersuchungen wurde nicht geraucht.

Für die Austestung der optimalen Aludrin-Dosis stellten sich weitere 10 gesunde Versuchspersonen (5 Männer, 5 Frauen) im Alter von 23 bis 39 Jahren zur Verfügung (Mittelwert 26,9 Jahre), von denen nur einer gewohnheitsmäßig rauchte.

2) Meßmethoden und apparative Technik.

a) Pneumometrie (Atemstoßmessung)

Der Atemstoß wurde mit dem Pneumometer MINIMUS nach HILDEBRANDT (Herst.: Bosch & Speidel, Jungingen /Hohenzollern) gemessen. Dieses beruht auf dem Prinzip der Staudruckmessung und hält den Maximalwert der Expirationsstromstärke in l/sec fest, so daß der Untersucher seine Beobachtung auf die Ausführung des Atemstoßes selbst konzentrieren kann. Die Meßgenauigkeit wird von der Herstellerfirma mit $\pm 0,1$ l/sec angegeben, was den Nachprüfungen von HALLETT u. MARTIN (1962) zumindest oberhalb 4 l/sec größenordnungsmäßig entspricht. Es standen uns zwei Pneumometer des gleichen Typs zur Ver-

fügung; es wurde aber darauf geachtet, daß bei jeder Versuchsperson sämtliche Einzelmessungen mit demselben Gerät durchgeführt wurden.

Die Atemstoßmessung wurde am aufrecht sitzenden Probanden vorgenommen. Dazu wurde von den Original-Gummimundstücken mit Bißfurche diejenige Größe ausgewählt, die eine maximale Kieferöffnung gewährleistete, um Düsen- bzw. Windkesselwirkungen der Mundhöhle auszuschalten (vgl. HILDEBRANDT u. HANKE 1956). Zur Ausführung des Atemstoßes forderten wir die Versuchsperson auf, nach maximaler Inspiration alle Luft so schnell und kräftig wie möglich durch das horizontal gehaltene Blasrohr des Pneumometers auszustößen. Hustenstöße wurden nicht gewertet. Da die Probanden mit der Meßtechnik nicht vertraut waren, ließen wir sie, um grobe Übungseffekte zu vermeiden, zwei bis drei Probeatemstöße ohne Wertung ausführen. Weiterhin wurde nach Möglichkeit versucht, durch anspornenden Zuspruch und einen gewissen Wettbewerbscharakter den Leistungswillen der Probanden über die zahlreichen Messungen hin aufrechtzuerhalten.

b) Vitalkapazität

Die vitale Lungenkapazität wurde mit einem üblichen Trockenspirometer (Marke Aesculap) gleichfalls im Sitzen gemessen. Neben der Überwachung eines einwandfreien Zustandes der Apparatur achteten wir besonders darauf, daß die Probanden die Luft langsam und gleichmäßig ausbliesen, da nach den Erfahrungen von HILDEBRANDT u. HANKE (1956) bei zu schnellem Ausblasen erniedrigte Werte gemessen werden. Bei der Ablesung wurde auf 10 ml geschätzt. (Zur Kritik des Trockenspirometers vgl. ROSSIER u. Mitarb. 1956; HAMM 1961; FABEL u. HAMM 1962; HILDEBRANDT 1963; MIELKE 1963).

c) Pulsfrequenz und Blutdruckmessung

Die Pulsfrequenz wurde am sitzenden Probanden durch palpatorsche Zählung über 30 sec ermittelt. Bei den Untersuchungen zur Austestung der optimalen Aludrin-Dosis zählten wir den Puls nur über 15 sec; die Blutdruckmessung erfolgte auskultatorisch.

d) Aerosol-Inhalation *)

Die Aludrin-Applikation wurde in Form einer Maskeninhalation mit dem PARI-Optimal-Vernebler (Modell Primus) unter Verwendung des zugehörigen Kompressors (Modell Starnberg) (Herst.: P.Ritzau, Pari-Werk, Starnberg/Obb.) vorgenommen. Der Vernebler-Kamin war auf höchste Nebelleistung und das Luftstromsteuer auf normal eingestellt. Das Gerät war mit einem Luftstrom-Unterbrecher ausgerüstet, der von den Probanden jeweils expiratorisch selbst bedient wurde. Die Wirkstoffverdünnungen wurden aus handelsüblicher Aludrin-Lösung, 1% zum Zerstäuben, (Herst.: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rhein) zu jedem Untersuchungstermin frisch angesetzt.

3) Versuchsanordnung

a) Der Aludrin-Inhalationstest wurde bei den 324 Versuchspersonen in den Monaten März bis Mai 1963 durchgeführt, und zwar in der Hälfte der Fälle vormittags zwischen 8.30 und 11.00 Uhr, bei den anderen nachmittags zwischen 14.30 und 17.00 Uhr. Am sitzenden Probanden ermittelten wir zunächst die Pulsfrequenz. Dann wurden Vitalkapazität und danach Pneumometerwert je fünfmal hintereinander in bequemen Abständen gemessen. Anschließend wurden in Anlehnung an die Mehrzahl der Voruntersucher (vgl. Tabelle 1) je 10 tiefe Atemzüge mit dem Aludrin-Aerosol inhaliert. Unmittelbar nach Abschluß der Inhalation und weiterhin nach Ablauf jeder Minute wurde die Wirkung auf den Atemstoß bis zur 10.Minute hin pneumometrisch verfolgt. Nach der 5. und 10. Atemstoßmessung fand außerdem eine Kontrollbestimmung der Vitalkapazität statt.

b) Bei den weiteren Versuchen zur Austestung der optimalen Aludrin-Konzentration verzichteten wir bei gleicher Anordnung der Meßtermine für den Atemstoß auf eine Beobachtung der Vitalkapazität (vgl. SCHIESSLE 1957). Dafür bestimmten wir zu Beginn der Untersuchung außer der Pulsfrequenz im Sitzen auch den systolischen und diastolischen Blutdruck

*) Mit apparativer Unterstützung des Landes Hessen.

und kontrollierten diese Kreislaufgrößen nach der Inhalation in Abständen von je 2 min, und zwar alternierend die Pulsfrequenz nach der 1., 3., 5. usw., den Blutdruck nach der 2., 4., 6. usw. Atemstoßmessung, wobei aber immer ein Abstand von ca. 15 sec eingehalten wurde.

Wir variierten die Aludrin-Konzentration bei gleichbleibender Inhalationstechnik in 4 Stufen zwischen 0,06 und 1,0% und führten außerdem bei jeder der 10 Versuchspersonen einen Leerversuch mit Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung durch. Um von meteorologischen (vgl. BECKER u. STRÖDER 1962) und tageszeitlichen Einflüssen sowie von Übungs- und Gewöhnungseffekten unabhängig zu sein, teilten wir 5 Gruppen von je 2 Probanden ein, die an gleichen Untersuchungstagen in systematischer Variation stets verschiedene Konzentrationen inhalierten. Der Termin des Leerversuchs sowie die jeweiligen Konzentrationen waren den Versuchspersonen nicht bekannt.

4) Auswertung und statistische Methodik

Die Umrechnung der 2.268 Meßwerte der Vitalkapazität und der 5.610 Pneumometerwerte in Prozent der individuellen Sollwerte erfolgte mit Hilfe der Rechenscheibe zur Atemfunktionsdiagnostik nach HILDEBRANDT (1960, 1963) (Herst.: Bosch & Speidel, Jungingen /Hohenzollern). Dieser sind in Abhängigkeit von Größe, Alter und Geschlecht die Sollwerte von BALDWIN u. Mitarb. (1948) bzw. von HILDEBRANDT u. HANKE (1956) zugrundegelegt:

Soll-VK (Männer) = $(27,63 - (0,112 \cdot \text{Alter})) \cdot \text{Größe (cm)}$

Soll-VK (Frauen) = $(21,78 - (0,101 \cdot \text{Alter})) \cdot \text{Größe (cm)}$

$$\text{Soll-AS (Männer u. Frauen)} = \frac{\text{Soll-VK}}{0,425} \quad 1/\text{sec}$$

Die Streuung und den mittleren Fehler des Mittelwertes berechneten wir in üblicher Weise nach den Formeln:

$$G = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}} ; \quad G_m = \pm \frac{G}{\sqrt{n}}$$

Die Signifikanzprüfungen erfolgten nach dem T-Test, wobei die Signifikanzschranken der STUDENT-Verteilung benutzt wurden (DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen 1960).

Die korrelationsstatistischen Untersuchungen wurden unter der Annahme linearer Korrelationen nach den Angaben von SALINGER (1926) durchgeführt. Die Formel für den Korrelationskoeffizient (r) lautet:

$$r = \frac{1}{n} \frac{\sum (x - x_0)(y - y_0)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

Der mittlere Fehler des Korrelationskoeffizienten (m_r) errechnete sich nach der Formel:

$$m_r = \frac{1 - r}{\sqrt{n}}$$

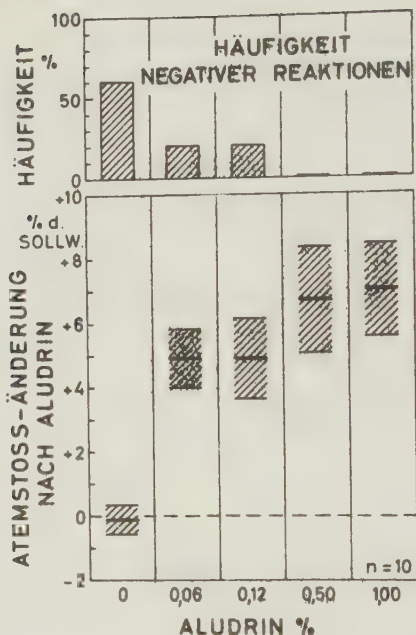


Abb. 1 Die Häufigkeit negativer Reaktionen (oben) sowie die mittleren Atemstoßänderungen und ihre Fehlerbereiche (unten) nach Inhalation von 4 verschiedenen Aludrin-Konzentrationen und physiologischer Kochsalzlösung (0%). 10 gesunde Versuchspersonen. Atemstoßänderung in Prozent der individuellen Sollwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956).

III. Ergebnisse

1) Methodische Voruntersuchungen

a) Abgrenzung der optimalen Aludrin-Konzentration

In Abb.1 sind die bei 10 Versuchspersonen mit systematischer Variation der Aludrin-Konzentration beobachteten Atemstoßdifferenzen zwischen dem maximalen Vorwert und dem höchsten Pneumometerwert nach der Inhalation zusammengefaßt. Dem oberen Abbildungsteil, in dem rein qualitativ die Häufigkeit ausbleibender Atemstoßsteigerungen dargestellt wird, ist zunächst zu entnehmen, daß der bronchodilatatorische Aludrin-Effekt bei 0,5 und 1%iger Konzentration regelmäßig eintritt und erst bei den stärkeren Verdünnungen von 0,12 und 0,06 % unsicherer zu werden beginnt. Bei den Leerkontrollen zeigt sich erwartungsgemäß ein indifferentes Verhalten. Der untere Abbildungsteil enthält die Mittelwerte der Atemstoßänderungen mit ihren Fehlerbereichen. Es bestehen bei allen geprüften Aludrin-Konzentrationen hoch signifikante Steigerungen gegenüber den Leerversuchen mit physiologischer Kochsalzlösung. Der Aludrin-Effekt wird aber, dem Auftreten negativer Reaktionen entsprechend, bei 0,12 und 0,06 % schon leicht abgeschwächt. Die negativen Reaktionen betrafen Probanden, die z.T. auch schon bei den höheren Konzentrationen nur geringe Wirkung zeigten.

Diese pneumometrischen Ergebnisse erlauben also zunächst den Schluß, daß die bisher zum Inhalationstest benutzten Aludrin-Konzentrationen zwischen 1,0 und 0,33 % (vgl. Tabelle 1) in einem Bereich liegen, der zuverlässige und etwa gleich starke broncholytische Wirkungen erwarten läßt.

Die Darstellung des mittleren Verlaufs aller 10 Pneumometerwerte nach der Inhalation in Abb.2 (oben) zeigt darüber hinaus, daß hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes auch bei den niedrigeren Konzentrationen von 0,12 und 0,06 % noch keine wesentliche Abschwächung des Effektes eintritt. Die Auswahl einer bestimmten Konzentration aus dem geprüften Bereich kann daher auf Grund anderer Kriterien getroffen werden. Von diesen scheint uns die Einschränkung der subjektiven Mißempfindungen am wichtigsten zu sein. Die in der Aludrin-

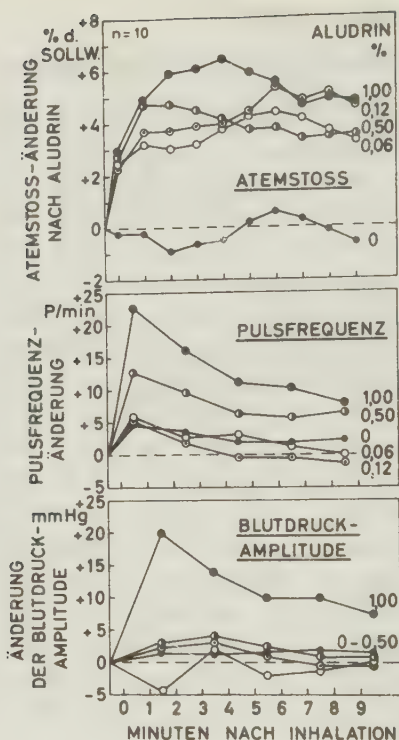


Abb. 2 Mittlerer Verlauf der Pneumometerwerte (oben), der Pulsfrequenz (Mitte) sowie der Blutdruckamplitude (unten) von 10 gesunden Versuchspersonen nach Inhalation von 4 verschiedenen Aludrin-Konzentrationen und physiologischer Kochsalzlösung (0%). Die Ordinate sind auf den letzten Meßwert der Voruntersuchung bezogen.

Literatur (Übersicht s. BOEHRINGER-Druckschrift 1952) häufiger angegebenen Nebenwirkungen wie Herzklopfen, Unruhegefühl, Muskelzittern u.a. waren eindeutig von der inhalierten Aludrin-Konzentration abhängig. Da die heftigeren Reaktionen in der Regel mit stärkeren Pulsfrequenzsteigerungen sowie meist auch mit der für Aludrin charakteristischen Ausweitung der Blutdruckamplitude (STOLZENBERGER-SEIDEL 1940; u.a.) einhergingen, bietet das Verhalten dieser Kreislaufgrößen einen adäquaten Anhalt für die Abgrenzung der optimalen Konzentration (vgl. SCHIESSLE 1957).

Wie Abb.2 (unten) am mittleren Verlauf der Blutdruckamplitude zeigt, ist die Blutdruckwirkung nur bei einer Aludrin-Konzentration von 1% deutlich von den niedrigeren Dosen abgesetzt, wo die Werte sämtlich im näheren Bereich der Kontrollen bleiben. Im Pulsfrequenzverhalten (Abb.2, Mitte) ist dagegen auch noch bei 0,5 % Aludrin der tachycarde Effekt eindeutig vorhanden, während der geringe initiale Pulsanstieg bei den niedrigeren Konzentrationen wie beim Leerversuch nur Folge der angestregten Atmung bei der Inhalation ist. Diesen Verhältnissen entsprachen auch die subjektiven Angaben unserer Versuchspersonen, von denen keine bei Konzentrationen unterhalb 0,5 % über ausgesprochen unangenehme Nebenwirkungen Klage führte.

Aus unseren Befunden ist abzuleiten, daß die niedrigste der von den bisherigen Untersuchern verwendeten Konzentrationen von 0,35 % (vgl. Tabelle 1), im optimalen Bereich liegt. Hier ist noch ein sicherer broncholytischer Effekt bei verhältnismäßig geringen Nebenwirkungen zu erwarten. Wir haben daher die folgenden Reihenuntersuchungen zur Bestimmung der Normgrenzen für den Aludrin-Inhalationstest mit einer Konzentration von 0,33 % durchgeführt.

b) Die Berechtigung relativer Normgrenzen für den Aludrin-Inhalationstest

Um die Frage, ob eine Begrenzung des Normbereichs durch absolute Pneumometerwerte (WYSS u. STUCKI 1949; MERKLE u. WYSS 1950; HANSLIK u. LAURINAT 1957; JUNGE 1957; u.a.) beibehalten werden darf, empirisch zu entscheiden, haben wir aus der

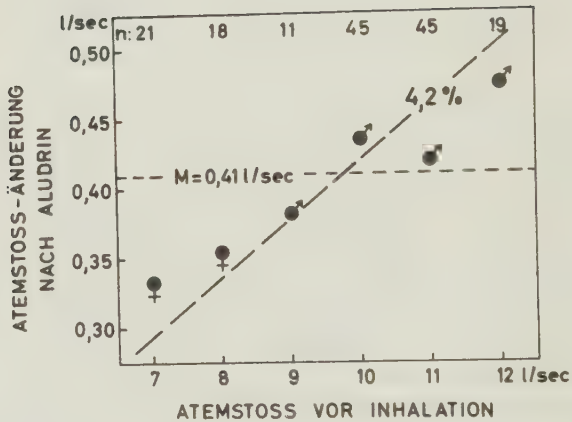


Abb. 3 Mittelwerte der absoluten Zunahme des maximalen Atemstoßes nach Aludrin-Inhalation (0,33%) in Abhängigkeit vom absoluten Höchstwert vor der Inhalation (Klassengröße 1,0 l/sec) bei 39 Frauen und 120 Männern mit normaler Ausgangslage des Atemstoßes (90 bis 110 % der Sollwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE 1956).

Gesamtzahl unserer 324 Untersuchungen mit dem Aludrin-Inhalationstest nur diejenigen Versuchspersonen ausgewählt, bei denen der maximale Atemstoß vor der Inhalation zwischen 90 und 110 % der Sollwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956) lag. Für diese insgesamt 159 Personen (39 Frauen und 120 Männer) wurde die in l/sec gemessene Steigerung der maximalen Atemstoßwerte in Abhängigkeit vom absoluten Höchstwert vor der Inhalation aufgetragen. Abb.3 zeigt die Mittelwerte für eine Klassengröße von 1,0 l/sec. Dabei setzen sich die Geschlechter vollkommen voneinander ab, so daß die Beziehung sowohl innerhalb der Geschlechter als auch im Übergang der von ihnen eingenommenen Bereiche geprüft werden kann. Es ergibt sich, daß die Punkte sich befriedigend einer Geraden annähern lassen, die entsprechend den Gesamtmittelwerten von + 0,41 l/sec Atemstoßänderung und 9,8 l/sec Atemstoß vor Inhalation eine Steigung von + 4,2 % besitzt. Dagegen sind die Abweichungen der Punkte von einer Horizontalen, die dem absoluten Mittelwert der Atemstoßänderung entspricht, wesentlich größer.

Damit ist nachgewiesen, daß der absolute Aludrin-Effekt beim Gesunden proportional mit der Größe des Ausgangswertes anwächst, wie das auf Grund der Strömungsgesetze (vgl. HADORN 1942; WYSS 1950) auch theoretisch eher zu erwarten war. Die Festsetzung absoluter Normgrenzen für den Aludrin-Inhalationstest muß daher zugunsten einer relativen Normierung aufgegeben werden.

c) Zur Frage der Häufigkeit und Bewertung der Voruntersuchungen

Das Ergebnis des pneumometrischen Aludrin-Inhalationstestes wird in der Regel an der Differenz zwischen dem maximalen Meßwert mehrerer Voruntersuchungen und dem höchsten Pneumometerwert nach der Inhalation gemessen, unabhängig davon, an welchen Meßterminen diese Maxima erreicht wurden (vgl. Tabelle 1). Während nun der Zeitpunkt, an welchem das Maximum nach der Inhalation eintritt, wesentlich vom Wirkungsablauf des Aludrins selbst mitbestimmt wird, muß wegen möglicher Übungseffekte für die Höhe des maximalen Vorwertes vor allem auch die Frage entscheidend sein, wieviele Einzel-

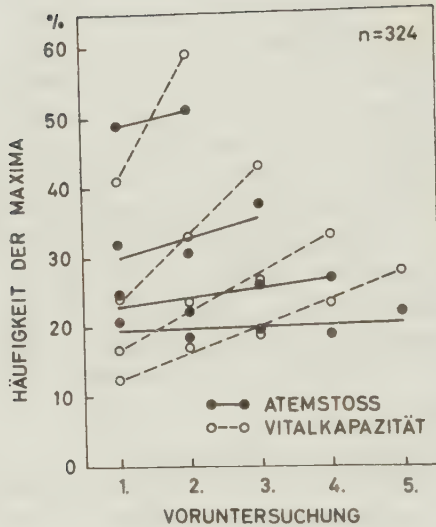


Abb. 4 Die Häufigkeitsverteilung maximaler Meßwerte für Atemstoß (Pneumometerwert) und Vitalkapazität (Trockenspirometer) von 324 Versuchspersonen bei 2, 3, 4 und 5 Voruntersuchungen.

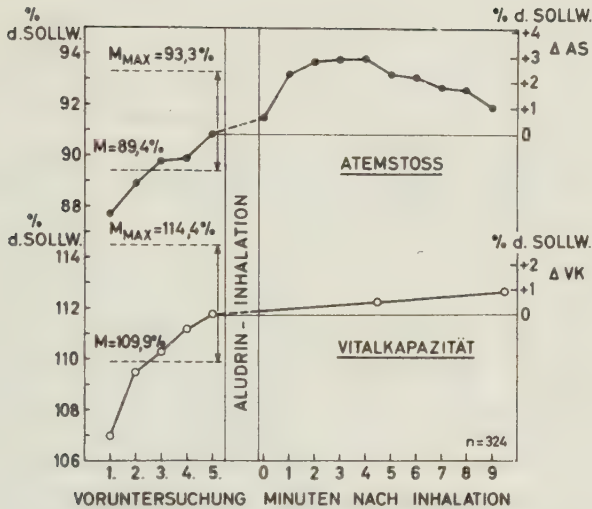


Abb. 5 Links: Mittlerer Verlauf von Atemstoß (Pneumometerwert) und Vitalkapazität (Trockenspirometer) von 324 Versuchspersonen während 5 Voruntersuchungen. Die Pfeile zeigen die Niveaudifferenz zwischen dem Gesamtdurchschnitt und dem Mittel der individuellen Maximalwerte an.

Rechts: Mittlerer Verlauf der nach Aludrin-Inhalation (0,33%) auftretenden Änderungen von Atemstoß und Vitalkapazität in Bezug auf den letzten Wert der Voruntersuchungen.

Ordinaten in Prozent der Sollwerte nach BALDWIN u. Mitarb. (1948) sowie HILDEBRANDT u. HANKE (1956).

messungen unternommen wurden.

Wir haben daher an unserem Material von 324 Versuchen besonders geprüft, wie sich die Atemstoßmaxima auf die Meßtermine der Voruntersuchung verteilen, und zwar in Abhängigkeit von der Anzahl der Termine. Dabei ergab sich (Abb.4), daß die Maxima bei 2 bis 5 Voruntersuchungen annähernd gleichmäßig auf alle Meßtermine verteilt bleiben, so daß die zu erwartende Häufigkeit neuer Maxima für jede weitere Messung etwa $\frac{100}{n}$ % beträgt (n = Anzahl der Meßtermine). Daraus folgt, daß nach 5 Voruntersuchungen 80% aller nach einer weiteren Untersuchung verfügbaren Atemstoßmaxima eingetreten sind, dieser Anteil durch weitere 5 Meßtermine aber nur auf 90% gesteigert werden kann.

Wir haben auch für die Voruntersuchungen der Vitalkapazität eine analoge Prüfung vorgenommen und gefunden, daß hier abweichend von den Pneumometerwerten auf jede weitere Messung anteilmäßig mehr Maxima entfallen als auf jeden vorhergehenden Termin. Abb.4 zeigt diesen Unterschied zwischen Atemstoß und Vitalkapazität an der Maxima-Verteilung über alle 5 Voruntersuchungen. Es wird deutlich, daß zur sicheren Beurteilung der Maximalwerte bei der Vitalkapazität mehr Einzeluntersuchungen nötig sind als bei der Atemstoßmessung. Die rechnerische Extrapolation ergab, daß auch nach insgesamt 8 Meßterminen bei der Vitalkapazität noch nicht 80 % der Maxima erreicht sind. Demnach ist hier mit einem größeren Übungszuwachs als bei der Pneumometrie zu rechnen.

Der zeitliche Verlauf der Aludrin-Wirkung kann an der Verteilung der maximalen Pneumometerwerte auf die Meßtermine nach der Inhalation nur sehr unvollkommen beurteilt werden. Es ist vielmehr auch notwendig, sämtliche Einzelmeßwerte zu berücksichtigen. Erfahrungsgemäß liegt der Mittelwert mehrerer Einzelmessungen bei wenig geübten Personen um 3,5 bis 4,0 % unter dem Maximum (CUNTZE 1963). Bei unseren Voruntersuchungen betrug diese Differenz im Mittel 3,9 % (vgl. Abb.5). Als Bezugsbasis für den mittleren Verlauf nach Inhalation kommen daher nur vergleichbare Mittelwerte der Voruntersuchungen in Betracht. Abb.5 zeigt im linken Teil den mittleren Verlauf der Meßwerte während der 5 Voruntersuchungen. Auch

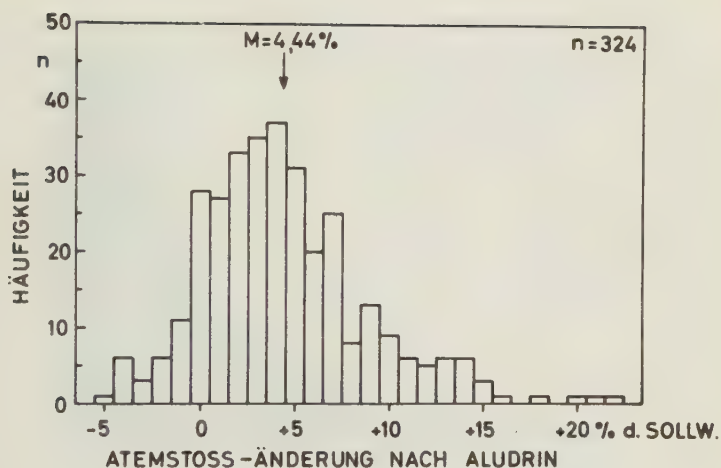


Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der Veränderungen des maximalen Pneumometerwertes nach Aludrin-Inhalation (0,33%) bei 324 Versuchspersonen.

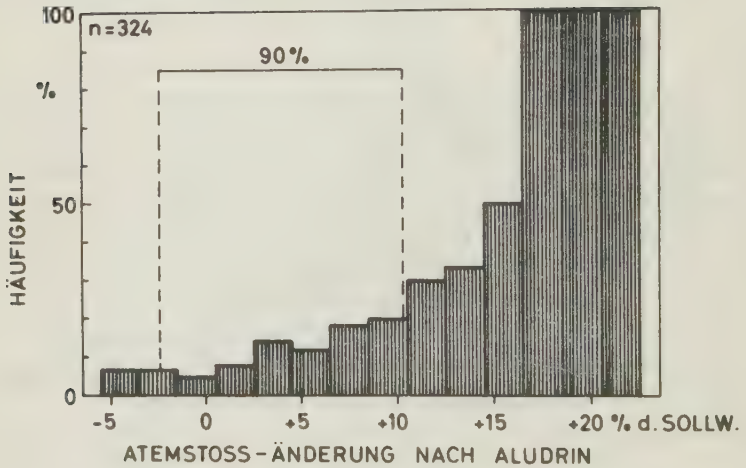


Abb. 7 Relative Häufigkeitsanteile von 47 Probanden mit Atemwegsstörungen verschiedener Genese an der Klassenhäufigkeit der Atemstoßänderung nach Aludrin-Inhalation von insgesamt 324 Personen. Der 90%-Bereich entspricht dem der Abb. 8.

beim Atemstoß nimmt der Übungszuwachs so langsam ab, daß der Mittelwert zum 5.Termin noch um etwa 1% ansteigt. Angesichts dieses Verhaltens ist daher dieser letzte Termin der Vorperiode die beste Vergleichsbasis für den mittleren Verlauf der Meßwerte nach der Inhalation. Das gilt auch für die Vitalkapazität, wo die Differenz zwischen Mittel und Maximum sowie der Übungsanstieg der Vorwerte insgesamt noch größer sind (vgl. Abb.5, unten).

2) Die Veränderung des maximalen Pneumometerwertes nach Aludrin-Inhalation (0,33 %)

Abb.6 gibt einen Überblick über das Gesamtergebnis. Sie enthält eine Häufigkeitsverteilung der bei den 324 Versuchspersonen ermittelten Differenzen zwischen den maximalen Pneumometerwerten vor und nach der Inhalation mit 0,33 %iger Aludrin-Lösung. Danach nahm der Atemstoß bei 269 Probanden (= 83 % der Fälle) zu, bei weiteren 30 (= 9,3 %) blieb er unverändert; eine Abnahme wurde bei nur 25 Personen (= 7,7 %) beobachtet, was sich unseren Ergebnissen mit anderen Aludrin-Konzentrationen gut einordnen läßt (vgl.Abb.1). Im Gesamtdurchschnitt errechnete sich eine Änderung des Pneumometerwertes von + 4,44 % der Sollwerte.

Die Häufigkeitsdarstellung der Abb.6 ergibt aber keine genügende Annäherung an eine Normalverteilung, insbesondere ist sie durch eine Reihe von positiven Extremvarianten nach rechts ausgezogen. Es ist naheliegend, hierfür die im Gesamtmaterial noch enthaltenen Personen mit Störungen im Bereich der Atemwege verantwortlich zu machen, auch wenn diese keinen wesentlichen Krankheitswert hatten. Abb.7 zeigt den prozentualen Anteil solcher Probanden an den Häufigkeiten der Verteilung in Abb.6 bei Zusammenfassung von je 2 Klassen. Sie läßt erkennen, daß dieser Anteil, der sonst nur wenige Prozent beträgt, etwa vom Mittelwert der Reaktionen an zunächst langsam zunimmt, oberhalb + 10 % aber rasch auf 100 % der Fälle anwächst.

Wir haben daher diese insgesamt 47 Probanden ausgesondert und erreichten dadurch in Abb.8 eine weitgehende Annäherung

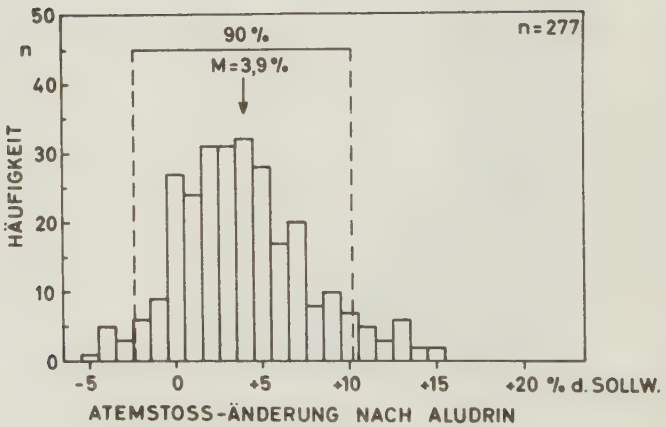


Abb. 8 Häufigkeitsverteilung der Veränderungen des maximalen Pneumometerwertes nach Aludrin-Inhalation (0,33%) bei 277 gesunden Versuchspersonen. Die gestrichelten Linien geben die 90%-Grenzen der Normalverteilung an.

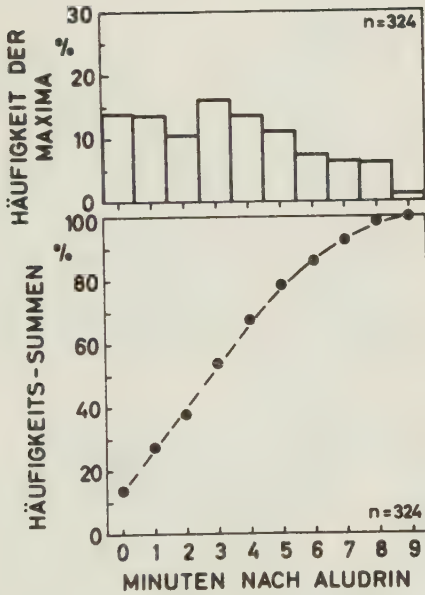


Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der bei 324 Aludrin-Inhalationstesten aufgetretenen maximalen Pneumometerwerte auf die 10 Meßtermine nach Inhalation (oben) und fortlaufende Summierung der Häufigkeiten (unten).

an eine Normalverteilung von 277 Meßwerten, die einer weiteren statistischen Beurteilung des Aludrin-Inhalationstestes zugrundegelegt werden kann. Der Mittelwert betrug jetzt + 3,9 % der Sollwerte. Er unterschied sich für die 189 Männer allein ($M = + 4,0 \%$) nur so gering und nicht signifikant von dem der 88 Frauen ($M = + 3,7 \%$), daß Geschlechtseinflüsse auf die Größe des Aludrin-Effektes bei relativer Messung außer Betracht bleiben können.

Die Streuung σ des bereinigten Gesamtmaterials betrug $\pm 3,85 \%$. Gemäß den Flächenwerten der Normalverteilung (DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen 1960) liegen 90 % aller Fälle innerhalb der Grenzen $- 2,4 \%$ und $+ 10,3 \%$ ($= \pm 1,645 \cdot \sigma$). Diese 90 %-Grenzen des Normalbereichs sind in Abb.8 eingezeichnet. Überträgt man sie auch in Abb.7, so zeigt sich, daß die obere Grenze gut mit jener anderen übereinstimmt, von welcher ab der Häufigkeitsanteil unserer ausgesonderten Probanden mit Atemfunktionsstörungen an den überhöhten Aludrin-Effekten steil zunimmt.

3) Der zeitliche Verlauf der Aludrin-Wirkung

In Abb.5 (rechts) ist für alle 324 Versuchspersonen der mittlere Verlauf der nach der Aludrin-Inhalation aufgetretenen Änderungen des Atemstoßes in Bezug auf den letzten Wert der Voruntersuchungen dargestellt. Dabei zeigt sich, daß der Pneumometerwert im Durchschnitt sofort nach der Inhalation noch nicht wesentlich angestiegen ist, sondern erst nach Ablauf von 2 bis 4 min das Maximum erreicht, um dann langsam und gleichmäßig abzufallen. Nach 9 min Beobachtungszeit ist der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Da die Bewertung der Aludrin-Reaktion im allgemeinen anhand des nach der Inhalation auftretenden maximalen Pneumometerwertes erfolgt, ist eine gesonderte Untersuchung darüber wichtig, mit welcher Häufigkeit diese Maximalwerte auf die verschiedenen Meßtermine fallen. Abb.9 gibt daher im oberen Teil eine Häufigkeitsverteilung der in den 324 Einzeluntersuchungen gefundenen Maxima über die 10 Meßtermine nach der Inhalation. Es zeigt sich, daß die maximalen Pneumometerwer-

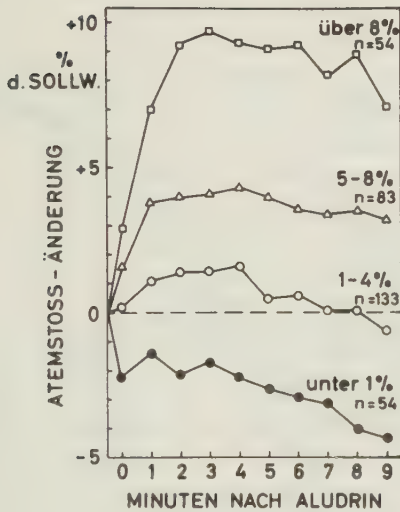


Abb. 10 Mittlerer Atemstoßverlauf nach Aludrin-Inhalation in Bezug auf den letzten Wert der Voruntersuchung bei insgesamt 324 Versuchspersonen in 4 Klassen mit unterschiedlicher Aludrin-Wirkung auf den maximalen Pneumometerwert.

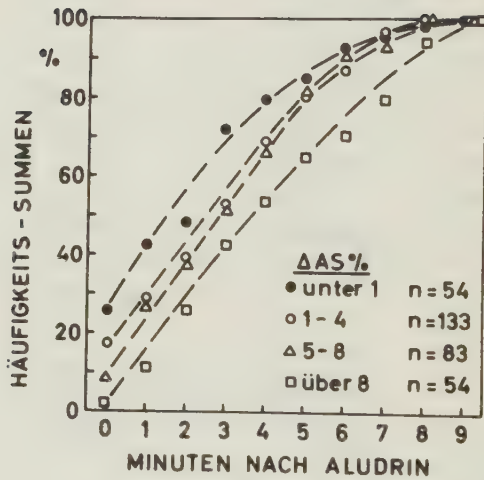


Abb. 11 Fortlaufende Summierung der Häufigkeiten maximaler Pneumometerwerte über die 10 Meßtermine nach Aludrin-Inhalation für die 4 Klassen der Abb.10.

te bis zu 5 min nach Inhalation an jedem Meßtermin häufiger vorkommen, als es der zufälligen Erwartung von 10% entspricht. Summiert man die Häufigkeiten fortlaufend (Abb.9, unten), so ergibt sich, daß nach der 5.Minute bereits 80 % und nach der 6.Minute bereits 90% aller Maxima aufgetreten sind.

Da im Einzelfall der maximale Pneumometerwert nach der Aludrin-Inhalation zu sehr verschiedenen Zeitpunkten erreicht werden kann, prüften wir die Frage, ob die Größe der Aludrinwirkung selbst einen Einfluß auf den Atemstoßverlauf sowie auf die Lage des Maximums hat. Dazu haben wir das Gesamtmaterial nach der Größe der Aludrin-Wirkung in 4 Klassen aufgeteilt. Abb.10 zeigt den mittleren Verlauf der Atemstoßabweichung vom jeweils letzten Wert der Voruntersuchung für diese vier Gruppen. Dabei wird deutlich, daß die stärkeren positiven Effekte das Gipfelniveau später erreichen und länger halten, während die Kurven der geringen und vor allem der negativen Reaktionen früher abfallen.

In guter Übereinstimmung damit unterscheiden sich die Gruppen auch hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der maximalen Pneumometerwerte über die 10 Meßtermine nach der Inhalation. Abb.11 stellt (analog der Darstellung der Abb.9) das Verhalten der fortlaufend über die Nachbeobachtungszeit summierten Maxima-Häufigkeiten für die verschiedenen Gruppen einander gegenüber. Dabei liegen die Summenpunkte der starken Aludrin-Effekte (über + 8 %) stets weit unter den Punkten der negativen Effekte (unter + 1%), während sich die Summenverläufe der mittleren Gruppen (+ 1 bis +4 % und + 5 bis + 8 %) dazwischen entsprechend eingliedern. Das bedeutet, daß die Maximalwerte umso früher vollständig erfaßt werden können, je kleiner der Aludrin-Effekt ist. Aus den angenäherten Kurvenverläufen läßt sich schließen, daß bei den negativen Effekten praktisch keine Maximalwerte nach Ablauf der 9 min Beobachtungszeit mehr zu erwarten sind, da sich die Kurve bereits asymptotisch 100 % annähert. Dagegen ist der Kurvenverlauf für die positiven Extreme (über +8%) nach 9 min fast noch linear, so daß noch mit späteren Maximalwerten gerechnet werden muß.

Zur statistischen Überprüfung dieser Verhältnisse haben wir die Größe des Aludrin-Effektes und den Zeitpunkt, an welchem im Einzelfalle der maximale Pneumometerwert gemessen wurde, für alle 324 Probanden auch rechnerisch korreliert. Wir fanden einen Korrelationskoeffizienten von $r = +0,23 (\pm 0,053)$, der statistisch hoch signifikant war ($p < 0,001$). Für die 220 Männer allein war diese Beziehung gleichfalls hoch signifikant ($r = +0,27 \pm 0,063$), während sie für die 104 Frauen allein zwar auch positiv, wegen des kleineren Kollektivs aber statistisch nicht zu sichern war ($r = +0,14 \pm 0,096$).

4) Das Verhalten der Vitalkapazität beim Aludrin-Inhalationstest

Im Gegensatz zum Pneumometerwert wird die Vitalkapazität beim Aludrin-Inhalationstest nicht signifikant beeinflusst (VOEGTLI u. VERZAR 1945; WYSS u. STUCKI 1949; MERKLE u. WYSS 1950; KESTERMANN u. WENDENBURG 1952; SCHIESSLE 1957; FRIEHOFF u. KARRASCH 1958; HÄUSLER u. JULICH 1960; u.a.). Im Mittel unserer 324 Versuche lagen die Maxima aus den beiden Meßterminen nach Inhalation um 0,1 % der Sollwerte unter dem Maximum der fünf Voruntersuchungen, die Streuung betrug $\bar{G} = 4,84$ %. Bei 124 Probanden (38,3%) registrierten wir eine Zunahme der maximalen Vitalkapazität, bei 69 (21,3 %) ein Gleichbleiben und bei 131 (40,4 %) eine Abnahme.

In Abb.5 ist außerdem der mittlere Verlauf der Vitalkapazität nach der Inhalation dargestellt. Die gleichmäßige Steigerung der Mittelwerte bleibt im Bereich von nur 1 % über dem Mittel der letzten Voruntersuchung und ist statistisch nicht zu sichern. Sie kann vielmehr als eine zeitlich gedehnte Fortsetzung des Übungsanstieges betrachtet werden.

5) Die Beeinflussung des Aludrin-Effektes durch verschiedene Faktoren

a) Ausgangslage des Pneumometerwertes

Um den Einfluß der Ausgangslage des Bronchialtonus auf die Größe der Aludrin-Wirkung zu prüfen, haben wir für alle

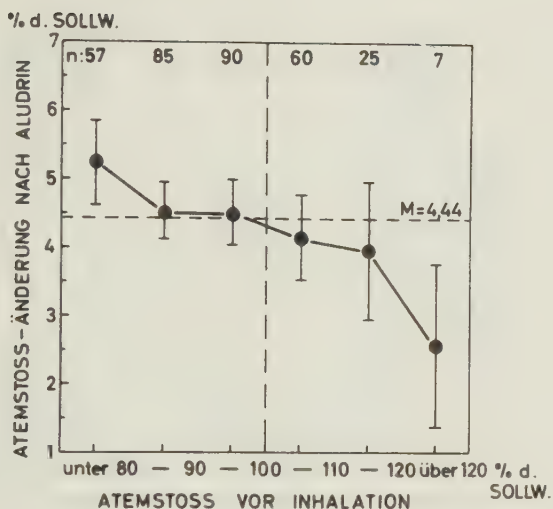


Abb. 12 Mittelwerte der Änderung des maximalen Atemstoßes nach Aludrin-Inhalation bei insgesamt 324 Versuchspersonen in Abhängigkeit von der Ausgangslage des Atemstoßes vor Inhalation (Klassengröße 10% der Sollwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE 1956). M = Gesamtmittelwert. Die Klammern geben den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte an.

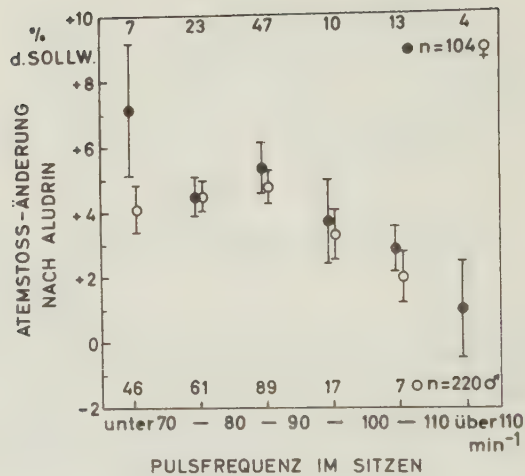


Abb. 13 Mittelwerte der Änderung des maximalen Atemstoßes nach Aludrin-Inhalation in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz im Sitzen (Klassengröße 10 Pulse /min) bei 104 Frauen und 220 Männern. Die Klammern geben den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte an.

324 Versuchspersonen die maximale Atemstoßänderung nach Inhalation zum höchsten Wert der Voruntersuchungen in Prozent des individuellen Sollwertes nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956) in Beziehung gesetzt. Abb.12 zeigt das Verhalten der Mittelwerte des Aludrin-Effektes in den einzelnen 10%-Klassen der Ausgangswerte. Während sich die Aludrin-Wirkungen im Bereich von etwa $\pm 20\%$ um den Sollwert (100 %) recht dicht beim ermittelten Gesamtdurchschnitt von 4,44 % halten, finden sich erwartungsgemäß bei erniedrigten Ausgangslagen stärkere Atemstoßsteigerungen und bei überhöhten Ausgangslagen geringere Effekte nach der Inhalation. Da die Ergebnisse ganz überwiegend von gesunden Probanden mit normaler Ausgangslage stammen, läßt sich nur der Unterschied zwischen den beiden Extremklassen statistisch gerade sichern ($p = 0,05$). Die Berechnung der Gesamtkorrelation zwischen Aludrin-Effekt und Ausgangslage des Atemstoßes brachte dagegen - auch bei getrennter Untersuchung beider Geschlechter - wegen des indifferenten Verhaltens im relativ breiten Normalbereich (80 - 120 %) kein signifikantes Ergebnis ($r = -0,065 \pm 0,055$). Bezieht man die Ausgangslage der Pneumometerwerte auf die individuelle Vitalkapazität, indem man die sog. VK-Zeit errechnet (HILDEBRANDT u. HANKE 1956; HANKE u. HILDEBRANDT 1956), so ergibt sich zwar in Übereinstimmung mit ZIDEK (1962) eine positive Korrelation zwischen Aludrin-Effekt und VK-Zeit, diese ist aber wegen des Überwiegens gesunder Probanden an unserem Material nicht zu sichern.

b) Pulsfrequenz

Hinsichtlich der Frage, inwieweit auch die vegetative Ausgangslage den Ausfall des Aludrin-Testes mitbestimmt (vgl. ZIDEK 1962), haben wir den Einfluß der Pulsfrequenzlage unserer Probanden auf die Atemstoßänderungen geprüft. Die für Männer und Frauen getrennte Darstellung der Mittelwerte des Aludrin-Effektes in Pulsfrequenzklassen von je 10 P/min in Abb.13 ergibt, daß die Inhalationswirkung mit steigender Ausgangslage der Pulsfrequenz, d.h. mit zunehmend sympathikotoner Einstellung, abnimmt. Bei korrelationsstatistischer Behandlung ist die Abhängigkeit allerdings nur für die 104 Frauen einwandfrei zu sichern ($r = -0,22 \pm 0,092$; $p = 0,02$). Bei den 220 Männern ist sie bei den höheren Puls-

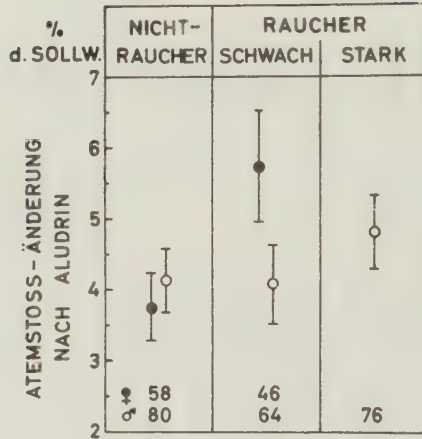


Abb. 14 Mittelwerte der Änderung des maximalen Atemstoßes nach Aludrin-Inhalation bei Nichtraucher, schwachen Rauchern (bis zu 10 Zigaretten täglich) und starken Rauchern. 104 Frauen und 220 Männer. Die Klammern geben den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte an.

lagen zwar gleichfalls vorhanden, unterhalb 80 P/min tritt aber ein anderer ablenkender Faktor so stark hervor (Trainingseinflüsse ? vgl. CUNTZE 1964), daß die Beziehung statistisch nicht mehr signifikant ist ($r = - 0,041 \pm 0,067$). Bei Zusammenfassung beider Geschlechter liegt der Korrelationskoeffizient an der Grenze der statistischen Sicherung ($r = - 0,10 \pm 0,055$).

c) Der Einfluß des Rauchens

Um zu prüfen, inwieweit das Rauchen bei der Beurteilung des Aludrin-Tests berücksichtigt werden muß, haben wir unsere Versuchspersonen nach ihren Rauchgewohnheiten in drei Gruppen gem. Tabelle 2 eingeteilt. Bei den Frauen war die Zahl "starker Raucher" so gering ($n = 7$) und zudem deren Tagesdosis nur wenig über der Grenze von 10 Zigaretten, daß sie mit der größeren Gruppe der "schwachen Raucher" zusammengefaßt werden konnten. Weiterhin ist jeweils der Anteil an Probanden mit Atemwegstörungen angegeben, der mit der Stärke des Rauchens auffällig zunimmt.

In Abb. 14 sind die Mittelwerte des Aludrin-Effektes für diese Gruppen mit ihren Fehlerbereichen einander gegenübergestellt. Bei den weiblichen Rauchern ist die Atemstoßsteigerung nach Aludrin-Inhalation um durchschnittlich 2,0 % größer als bei den Nichtrauchern. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,035$). Bei den männlichen starken Rauchern liegt der Mittelwert zwar gleichfalls höher, doch ist dieser Unterschied bei der Wertung der Atemstoß-

Tabelle 2

	M ä n n e r		F r a u e n	
	gesunde	kranke	gesunde	kranke
Nichtraucher	80	8 (10%)	58	6 (10%)
Schwache Raucher (bis 10 Zig.tgl.)	64	7 (11%)	46	10 (22%)
Starke Raucher (über 10 Zig.tgl.)	76	16 (21%)	-	- -

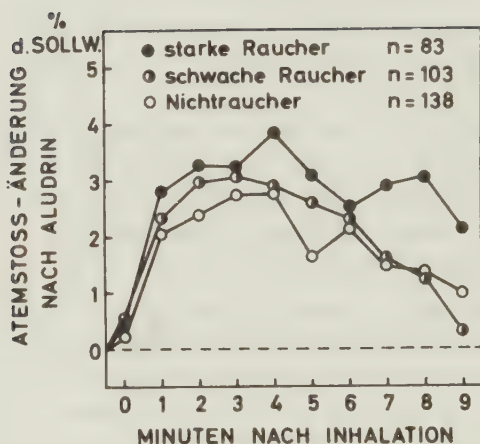


Abb. 15 Mittlerer Verlauf der Pneumometerwerte nach Aludrin-Inhalation in bezug auf den letzten Wert der Voruntersuchung bei 83 starken Rauchern, 103 schwachen Rauchern und 138 Nichtrauchern.

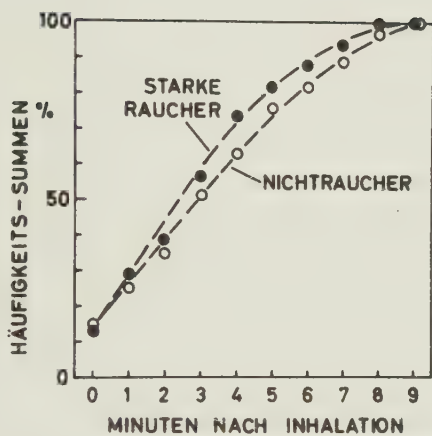


Abb. 16 Fortlaufende Summierung der Häufigkeiten maximaler Pneumometerwerte über die 10 Meßtermine nach Aludrin-Inhalation bei 138 Nichtrauchern und 83 starken Rauchern.

maxima noch nicht zu sichern ($p = 0,10$). Werden jedoch sämtliche 10 Meßwerte nach der Inhalation einbezogen, so wird eine durchschnittliche Steigerung der Aludrin-Wirkung bei den Rauchern um 1,2 % gegenüber den Nichtraucher auch bei den Männern hoch signifikant ($p < 0,001$), und zwar auch dann, wenn die Kranken ausgesondert werden. Der Unterschied ist somit nicht auf die verschiedene Häufigkeit der Atemwegstörungen zurückzuführen.

Abb.15 zeigt den mittleren Verlauf der Atemstoßwerte nach Inhalation bei Zusammenfassung der Geschlechter. Die Ordinate ist auf den letzten Meßwert der Voruntersuchung bezogen. Es wird deutlich, daß sich insbesondere die starken Raucher auch hinsichtlich der Verlaufsform wie die Gruppen mit überdurchschnittlicher Aludrin-Wirkung verhalten (vgl. Abb.10). Ihre Pneumometerwerte bleiben während der ganzen Beobachtungszeit im Gegensatz zu den Kurven der schwachen Raucher und Nichtraucher stark erhöht. Prüft man weiterhin die Häufigkeitsverteilung der maximalen Meßwerte auf die 10 Meßtermine nach Inhalation, so wird allerdings eine bemerkenswerte Abweichung im Verhalten der starken Raucher deutlich. Bei Auftragung der Häufigkeitssummen in Abb.16 steigt die Punktfolge dieser Gruppe nämlich nicht schwächer (vgl. Abb.11), sondern steiler an als die Kurve der Nichtraucher und durchläuft z.B. die 80%-Grenze der Maxima um etwa 1 min früher. Damit zeichnen sich also die Raucher durch eine stärkere, schneller anwachsende und zugleich länger anhaltende Steigerung des Atemstoßes nach Aludrin aus.

IV. Diskussion

1) Zur Frage der Aludrin-Dosierung

Bei der Beurteilung unserer Untersuchungsbefunde muß beachtet werden, daß auch eine Reihe anderer Faktoren, die hier nicht besonders geprüft wurden, das Ergebnis des Aludrin-Inhalationstestes beeinflussen und so Differenzen mit Erfahrungen anderer Autoren miterklären können. Hinsichtlich der zur Wirkung kommenden Aludrin-Dosis sind die methodischen Angaben früherer Untersucher allerdings häufig so unzureichend, daß es schwer ist, Vergleiche zu ziehen.

Grundsätzlich ist klar, daß bei der Inhalation die Wirkstoffdosierung gegenüber der parenteralen Applikation weniger exakt möglich ist. Andererseits bietet die schon subjektiv angenehmere Inhalation wegen des schnelleren Eintritts und der kürzeren Dauer der Wirkung sowie wegen der gezielteren Beeinflussung des Bronchialtonus entscheidende Vorteile für einen diagnostischen Test (WYSS u. WILBRANDT 1945; WYSS u. HADORN 1952; KLEINSORGE u. JÄGER 1961; u.a.).

Die bei der Inhalation wirksame Aludrin-Menge ist nicht nur von der Konzentration der vernebelten Lösung, sondern vor allem auch von der inhalierten Nebelmenge und den physikalischen Qualitäten des Aerosols (Nebeldichte, Tröpfchengröße) abhängig (Lit.-Übersicht s. MANSMANN u. Mitarb. 1954; DIRNAGL 1962). In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Leistungen der Aerosol-Geräte oft stark voneinander. Die Leistungseigenschaften des von uns benutzten Gerätes, das auch in der ärztlichen Praxis gebräuchlich ist, sind bei den verschiedenen Einstellungen des Verneblers klar definiert (DIRNAGL 1954). So umfaßt z.B. das Teilchengrößenspektrum den Bereich zwischen 0,5 und 5 μ , was für eine Tiefeninhalation als optimal anzusehen ist.

Selbstverständlich läßt weiterhin auch die Applikation von "10 tiefen Atemzügen" bei den unterschiedlichen Atemvolumina einen recht großen Spielraum. Wir haben bei 6 Personen speziell die Frage geprüft, ob sich Unterschiede in dem Verhältnis von subjektiver und broncholytischer Aludrin-Wirkung ergeben, wenn bei der Maskeninhalation entweder nur durch

die Nase oder nur durch den Mund inhalciert wird. Wir fanden praktisch völlig übereinstimmende Effekte. Es muß aber beachtet werden, daß auch hier die Qualitäten des Inhalates eine wichtige Rolle spielen können, so daß bei Verwendung großtropfiger Nebel, die sich leicht in den oberen Luftwegen niederschlagen, eine strenge Anweisung notwendig wird, nur durch den Mund zu inhalieren.

Die Tatsache, daß die von uns ausgetestete optimale Aludrin-Konzentration an der unteren Grenze aller bisher verwendeten Konzentrationen liegt (vgl. Tabelle 1), spricht dafür, daß das Aerosol für eine direkte Wirkung auf den Bronchialtrakt besonders günstige Eigenschaften hatte. Es ist unwahrscheinlich, daß die relativ schmale Zone, in der ein sicherer broncholytischer Effekt ohne unangenehme subjektive Nebenwirkung erzielt werden kann, bei einer Steigerung der Aludrin-Konzentration wegen schlechterer Wirkungsbedingungen einfach nur verschoben wird. Da der broncholytische Effekt, der bei anderer Applikationsform wesentlich höhere Aludrin-Dosen benötigt (vgl. WYSS u. HADORN 1952), in erster Linie auf eine lokale Wirkung zurückzuführen ist, werden die resorptiven Allgemeinwirkungen im Verhältnis zum broncholytischen Effekt anwachsen. Daraus ergibt sich die Forderung, zum Aludrin-Inhalationstest ein optimal lungengängiges Aerosol zu verwenden und die Aludrin-Dosis möglichst niedrig zu halten.

Da die von uns ausgetestete Aludrin-Konzentration von 0,33% bei guter Normalverteilung nur 7,7% negative Reaktionen erbrachte und auch schon von ZIDEK (1962) mit guter diagnostischer Treffsicherheit benutzt worden ist, scheint es uns gerechtfertigt, diese zur Vereinheitlichung zu empfehlen. Sie entspricht auch gut den Erfahrungen von SCHIESSLE (1957), der für Erwachsene bei Inhalation im geschlossenen System eine therapeutische Konzentration von 0,25 % als optimal abgrenzte. Werden allerdings wesentlich abweichende Aerosolqualitäten zur Inhalation verwendet, ist es notwendig, die optimale Dosierung anhand der hier aufgezeigten Kriterien selbst auszutesten, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

2) Zur Standardisierung der Meßtermine

Die zur Beurteilung maximaler Pneumometerwerte nicht unwichtige Frage, wieviele Einzelmessungen zugrundegelegt werden sollen, ist unseres Wissens bisher nicht systematisch geprüft worden. Beim Aludrin-Inhalationstest kommen für die Festlegung der Meßtermine zwei verschiedene Gesichtspunkte in Betracht. Während Anzahl und Abstand der Nachuntersuchungen vorwiegend vom Wirkungsablauf des Medikaments unter Berücksichtigung der Maximaverteilung bestimmt werden müssen, ist für die Anzahl der Voruntersuchungen der Einfluß von Übungseffekten auf die Verteilung der Maxima maßgebend.

Wenn man von Ermüdungseinflüssen absieht, bleibt bei den Voruntersuchungen eine Wahrscheinlichkeit, daß durch weitere Meßtermine neue Maxima erzielt werden, zwar im Prinzip stets erhalten; diese wird aber schon im Laufe weniger Messungen so schnell geringer, daß ein Kompromiß im Sinne einer "lohnenden Anzahl" von Einzelmessungen für die Maximumbestimmung geboten ist (vgl. "lohnende Pause", LEHMANN 1953). Nach unseren Befunden kann die Erwartungshäufigkeit maximaler Pneumometerwerte für jeden folgenden Termin hinreichend genau mit $\frac{100}{n} \%$ kalkuliert werden. Wir vertreten den Standpunkt, daß auf einen weiteren Meßtermin dann verzichtet werden kann, wenn die Erwartungshäufigkeit neuer Maxima dabei nur um weniger als 3% zu senken ist. Diese Grenze ist nach 5 Einzelmessungen erreicht, wo zugleich über 80% aller Maxima, die nach einer 6. Messung erzielt sein können, eingetreten sind. Dabei ist allerdings vorausgesetzt, daß der Proband, wenn er gänzlich unvertraut mit der Meßtechnik ist, bis zu 3 Probeatemstöße ausgeführt hat.

Der mittlere Verlauf der Pneumometerwerte nach Inhalation hat - auch nach Aufschlüsselung in Gruppen mit verschiedenen großen Aludrin-Effekten - ergeben, daß die broncholytische Wirkung einerseits beim 1. Meßtermin sofort nach Inhalationsende noch sehr gering ausgeprägt ist, andererseits aber schon nach Ablauf der 5. Minute ihr Maximum überschritten hat (vgl. Abb. 5 u. 10) (vgl. SCHIESSLE 1957). Daraus könnte gefolgert werden, die Kontrollmessungen erst nach 1 min zu be-

ginnen und nach der 5. Minute zu beenden, so daß also bei 1-minütlichen Intervallen 5 Einzelmessungen zur Verfügung stünden. Die Untersuchung der Maximalverteilung (vgl. Abb. 9 u. 11) hat aber ergeben, daß durch diese Meßtermine im Durchschnitt nur etwa 65% der bei allen 10 Meßterminen auftretenden maximalen Pneumometerwerte erfaßt werden. Bei Einbeziehung des 1. Termins sofort nach Inhalation würde dieser Anteil zwar um etwa 14 % erhöht, dieser Zuwachs betrifft jedoch ganz überwiegend die unterdurchschnittlichen Aludrin-Effekte, die diagnostisch weniger interessieren. Werden dagegen weitere Termine nach der 5. Minute einbezogen, so betrifft der Zuwachs an Maxima vor allem die überdurchschnittlichen Reaktionen, die eine besonders genaue Abgrenzung zum pathologischen Bereich erfordern. Da die Zahl der Messungen mit Rücksicht auf die praktischen Belange begrenzt bleiben muss, scheint es nach unseren Ergebnissen gerechtfertigt, den Abbruch der Kontrollmessungen nach der 7. Minute vorzunehmen, weil hier bei den überdurchschnittlichen Reaktionen der Anteil an nicht erfaßten Maximalwerten noch im Bereich von 20 % bleibt. Toleriert man nur 10 %, so müßte man eine weitere Messung hinzufügen.

Da wir bei der Begrenzung auf 5 Voruntersuchungen davon ausgingen, daß 80 % der nach einer weiteren Messung vorliegenden Maxima erfaßt sind, können wir in gewisser Analogie auch für die Kontrollmessungen nach der Inhalation die 80%-Grenze wählen und als Standard-Meßtermine für den Aludrin-Inhalationstest vorschlagen: 5 Voruntersuchungen in bequemen Abständen und 7 Kontrollmessungen in 1-minütlichen Intervallen, 1 min nach der Inhalation beginnend. Die Begrenzung der Voruntersuchungen gilt natürlich auch für jede pneumometrische Untersuchung überhaupt.

Vergleicht man demgegenüber die bisherige Handhabung der Meßhäufigkeit, so kann sicher gesagt werden, daß Ergebnisse, die durch Kontrollen im unmittelbaren Anschluß an die Inhalation gewonnen wurden, unzureichend sind (vgl. Tabelle 1). Zahlreiche Untersucher haben aber im Bereich zwischen 2 und 5 min nach Inhalation kontrolliert. Dies ist zwar im Hinblick auf den mittleren Wirkungsablauf der optimale Bereich, die Anzahl der Einzelmessungen ist aber für eine Wertung

der maximalen Pneumometerwerte durchweg nicht hinreichend (vgl. WYSS u. STUCKI 1949; HASLREITER 1959; KLEINSORGE u. JÄGER 1961; ZIDEK 1962, MIELKE 1963).

¹ 3) Zur Beurteilung der pneumometrischen Testergebnisse

a) Abgrenzung des Normalbereiches

Unsere Untersuchungen haben erwiesen, daß der broncholytische Effekt den Pneumometerwert, den theoretischen Beziehungen von Stromstärke und Widerstand entsprechend (vgl. HADORN 1942; WYSS 1950), beim Gesunden etwa proportional zum Ausgangswert steigert. Damit ist aber nicht die weitere Frage entschieden, ob es richtiger ist, die Atemstoßänderung in Prozent des absoluten Ausgangswertes oder in Prozent des individuellen Sollwertes anzugeben. Es besteht zwar bei Ausgangswerten, die im Normalbereich liegen, noch kein Unterschied zwischen beiden Verfahren, doch kann dieser bei pathologisch abgeschwächten Atemstößen ganz beträchtlich werden.

Wir haben uns für den Sollwertbezug entschieden, und zwar deswegen, weil wir es für adaequat halten, daß dadurch bei einer absolut niedrigen Ausgangslage, wenn sie im individuellen Normbereich liegt, der broncholytische Effekt strenger beurteilt wird, als wenn es sich um eine pathologische Ausgangslage infolge obstruktiver Hindernisse handelt. Bei einem spastisch verengten Bronchialtrakt kann ein größerer Spielraum für die Bronchodilatation vorausgesetzt werden. Diese Annahme kann durch die Untersuchung gesunder Versuchspersonen natürlich nicht endgültig erhärtet werden, unsere Ergebnisse haben aber gezeigt, daß die Atemstoßänderungen in Prozent des Sollwertes sich der Erwartung gemäß verändern, sobald die Ausgangslage die Grenzen des Normalbereichs von 80 - 120 % des Sollwertes überschreitet (HILDEBRANDT u. HANKE 1956; HILDEBRANDT 1960, 1963; vgl. Abb.12). Dieses Verhalten bestätigt erneut die Brauchbarkeit der Atemstoß-Sollwertbestimmung nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956) (vgl. auch WRIGHT 1960; ZIDEK 1962; HILDEBRANDT 1963; MIELKE 1963).

Obwohl sich die relativen Angaben bei Ausgangswert- und Sollwertbezug im Normalbereich praktisch entsprechen, sind unsere

Ergebnisse über den normalen Aludrin-Inhalationstest streng genommen nur mit solchen vergleichbar, die ebenfalls in Prozent der Sollwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956) angegeben sind. Solche Befunde liegen aber bisher nicht vor (vgl. Tabelle 1).

Bezieht man die in Absolutwerten mitgeteilten Normgrenzen, die zwischen 0,3 und 0,5 l/sec variieren (WYSS u. STUCKI 1949; MERKLE u. WYSS 1950; JUNGE 1957; HANSLIK u. LAURINAT 1957), trotz ihrer Vieldeutigkeit auf einen mittleren absoluten Pneumometerwert (z.B. 9,8 l/sec), so ist es bemerkenswert, daß diese Grenzwerte sehr dicht um den mittleren Aludrin-Effekt von + 3,9 % des Sollwertes bei unseren 277 gesunden Probanden liegen. Das weist darauf hin, daß bei diesen Grenzwerten die normale Variationsbreite nicht hinreichend berücksichtigt wurde, was bei der meist sehr kleinen Anzahl untersuchter Personen verständlich ist.

Von den Autoren, die die Atemstoßänderungen in Prozent des Ausgangswertes angaben, fanden HÄUSLER u. JULICH (1960) bei 9 gesunden Frauen nach 2 min langer Aludrin-Inhalation Steigerungen von 6 - 8 % des Ausgangswertes. Wesentlich umfangreichere Erfahrungen an gesunden und kranken Erwachsenen hat ZIDEK (1962) gesammelt, und zwar mit einer Methode, die der unseren am ehesten vergleichbar ist (vgl. Tabelle 1). Bei 52 gesunden Probanden fand er einen durchschnittlichen Aludrin-Effekt von + 0,5 % des Ausgangswertes, der also erheblich niedriger liegt als bei uns, obwohl die Streuung mit $\pm 3,5\%$ von ähnlicher Größenordnung war.

Ganz abgesehen davon, daß der aus diesen Angaben zu kalkulierende Anteil von über 40 % negativen Reaktionen Zweifel an einer optimalen Inhalationswirkung aufkommen läßt, müssen für den nicht unbeträchtlichen Unterschied zu unserem Durchschnittsergebnis verschiedene Mitursachen erwogen werden. Einmal ist nach den Angaben von ZIDEK (1962) anzunehmen, daß der Atemstoß nur 5 min nach Inhalation 4 bis 5 mal hintereinander kontrolliert und somit ein geringerer Anteil der möglichen Maxima erfaßt wurde. Weiterhin können bei der von uns gezeigten erheblichen Abhängigkeit der Testergebnisse von der Pulsfrequenzlage (vgl. Abb. 13) Unterschiede in der

vegetativen Ausgangssituation der Versuchspersonen mit-spielen, auf deren Bedeutung ZIDEK (1962) bereits hingewiesen hat. Das gilt vor allem auch im Hinblick auf eine verschiedene Altersgruppierung. Sicherlich können die an jungen Studenten gewonnenen Normalwerte nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Hier sind noch ergänzende Untersuchungen mit gleicher Methodik erforderlich. Geschlechtsunterschiede sind nach unseren Ergebnissen nicht zu erwarten.

Hinsichtlich tageszeitlicher Einflüsse übersehen wir zwar nur zwei relativ schmale Ausschnitte des Vor- und Nachmittags, fanden hier aber mit einer durchschnittlichen Differenz von nur 0,1 % keinen signifikanten Unterschied, so daß im Bereich der üblichen Untersuchungszeiten der Tagesgang der Pneumometerwerte (HILDEBRANDT 1960) und sein Einfluß auf die Normgrenze des Aludrin-Inhalationstestes vernachlässigt werden können. Bei pathologisch erhöhtem Bronchialtonus ist infolge der vergrößerten tagesrhythmischen Amplitude auch der Aludrin-Effekt stärker von der Tageszeit abhängig (WYSS u. WILBRANDT 1945).

Besonders aufschlußreich ist nun, daß ZIDEK (1962) trotz des niedrigeren Durchschnitts seiner Testergebnisse als obere Normgrenze einen Wert von + 10 % des Ausgangswertes annimmt, der sich also für normale Ausgangslagen praktisch völlig mit unserem Ergebnis deckt. Ein Unterschied besteht aber darin, daß ZIDEK (1962) dieser Normgrenze die ungewöhnlich hohe Sicherheit (99,74 % der Fälle !) eines 3.6 - Abstandes vom Mittelwert zugrundelegt, während wir selbst mit der 90%-Grenze (= 1,645 · σ ; vgl. Abb. 7) den praktisch - diagnostischen Erfordernissen eher entsprechen dürften.

Entscheidend ist jedoch die Tatsache, daß trotz der unterschiedlichen Bemessungsgrundlagen bei Einbeziehung pathologischer Fälle eine praktisch recht gute Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen hervortritt. ZIDEK (1962) hat durch Untersuchungen an 376 Männern im Alter von 15 bis 60 Jahren gezeigt, daß die Häufigkeit von Atemstoßsteigerungen über + 10 % des Ausgangswertes sprunghaft anwächst, wenn das Verhältnis von Vitalkapazität und Pneumometerwert (VK-Zeit) die obere Normgrenze von 500 msec (HILDEBRANDT u. HANKE 1956)

überschreitet, die auch den klinischen Erfahrungen von ZIDEK (1962) entspricht (vgl. HILDEBRANDT 1963; MIELKE 1963). Auf der anderen Seite konnten wir an unserem Material feststellen, wie der Anteil von Probanden mit Atemwegsstörungen ebenso sprunghaft zunimmt, sobald die von uns angenommene Normgrenze von + 10 % des Sollwertes überschritten wird (vgl. Abb. 6). Damit scheint uns die praktische Bedeutung dieser Grenze hinreichend belegt.

b) Zur Beurteilung von Rauchern

Wenn man von dem Einfluß der Ausgangslage des Atemstoßes, die als diagnostisches Kriterium ohnehin in die Beurteilung einbezogen wird, absieht, kann neben der vegetativen Ausgangssituation, die nach unseren Befunden das Testergebnis am stärksten modifiziert, auch der Einfluß des Rauchens von praktischer Bedeutung sein. Die dadurch bedingten Abweichungen des Aludrin-Effektes liegen immerhin in der Größenordnung von einigen Prozent. Da der zeitliche Verlauf nach Inhalation mit einer Tendenz zu schnellerem Anstieg und verlängertem Gipfelniveau der Pneumometerwerte (vgl. Abb. 15) verändert wird, ist hier eine hinreichende Beobachtungsdauer besonders wichtig, zumal uns auch eine größere Schwankungsbreite bei der statistischen Bearbeitung auffiel.

Es liegt nahe, den gesteigerten Aludrin-Effekt beim Raucher mit einem erhöhten Bronchialwiderstand bei entsprechend erniedrigter Ausgangslage des Atemstoßes in Verbindung zu bringen. In unserem Kollektiv war die Häufigkeit von Atemwegsstörungen bei den Rauchern auffällig höher (vgl. Tabelle 2). Verschiedene Autoren haben gefunden, daß der Bronchialwiderstand schon nach Inhalation einer Zigarette zunimmt (EICH u. Mitarb. 1956; ATTINGER u. Mitarb. 1958; HUNZIKER u. BÜHLMANN 1960; NADEL u. COMROE 1961; u.a.). Da unsere Probanden nicht unmittelbar vor der Untersuchung geraucht haben, müßte die Steigerung des Bronchialwiderstandes bei Gewohnheitsrauchern permanent sein. Tatsächlich fanden wir sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Rauchern einen niedrigeren Mittelwert der Atemstoß-Ausgangslage als bei den Nichtraucher. Die Differenz war aber nur bei den Frauen statistisch gerade zu sichern ($D = 5,5 \%$ der Sollwerte; $p <$

0,05), während sie bei den Männern auch bei Zusammenfassung der schwachen und starken Raucher nicht signifikant war ($D = 1,3 \%$). Dieses Ergebnis stimmt aber gut mit den Verhältnissen beim Aludrin-Effekt (vgl. Abb. 14) überein und spricht damit für die Berechtigung der Vorstellung, daß Raucher einen erhöhten Bronchialwiderstand haben.

Als Ursache dafür werden verschiedene Faktoren diskutiert. HADORN (1942) machte z.B. eine Bronchiolitis dafür verantwortlich. AUERBACH u. Mitarb. (1957) fanden bei Rauchern eine Verdickung des Bronchialepithels mit kürzeren Zilien und vermehrten Becherzellen. Der Sekrettransport wird auch durch ein Nachlassen der Zilienaktivität vermindert. In Tierversuchen wurden unter der Einwirkung von Zigarettenrauch Hemmung der Zilientätigkeit sowie vermehrte Schleimhautsekretion festgestellt (PROETZ 1939; DALHAM 1959).

Nach unseren Befunden dürfte auch eine permanent bronchospastische Komponente beim Raucher beteiligt sein, da der erhöhte Aludrin-Effekt auch mit größerer Steilheit einsetzt. Nach VOEGTLI u. VERZAR (1945) kann Aludrin innerhalb kurzer Zeit nur den Bronchospasmus aufheben, während Sekretionshemmung und Abschwellung der Schleimhäute erst nach längerer Latenz zu erwarten sind. Diese langsamen Komponenten könnten aber an der Verlängerung der Atemstoßsteigerung beim Raucher mitwirken.

Im Hinblick auf die Praxis zeigen unsere Ergebnisse jedenfalls, daß weitgehend unabhängig von der Größe des Zigarettenkonsums der broncholytische Effekt im Aludrin-Inhalationstest beim Gewohnheitsraucher gesteigert sein kann.

Zusammenfassung

Um die bisher sehr unterschiedlichen Beurteilungsgrundlagen für den pneumometrischen Aludrin[®]-Inhalationstest zu vereinheitlichen, wurden bei 324 Studenten nach Inhalation eines Aerosols von 0,33%iger Aludrin-Lösung fortlaufende Messungen des Atemstoßes mit dem Pneumometer Minimus nach HILDEBRANDT durchgeführt. Außerdem wurde die Ausgangslage der Pulsfrequenz sowie das Verhalten der Vitalkapazität mit dem Trockenspirometer kontrolliert.

In Voruntersuchungen war an weiteren 10 gesunden Versuchspersonen die verwendete Aludrin-Konzentration anhand der Wirkung auf Atemstoß und Kreislauf als optimal ausgetestet worden, da sich hier bei minimalen Nebenerscheinungen noch ein voller broncholytischer Effekt ergab. Durch statistische Untersuchung der Atemstoßänderungen in Beziehung zum Ausgangswert konnte nachgewiesen werden, daß es fehlerhaft ist, die Normgrenzen des Aludrin-Testes in absoluten Werten festzulegen. Es wird daher eine Angabe in Prozent der individuellen Normwerte nach HILDEBRANDT u. HANKE (1956) vorgeschlagen. Aufgrund einer statistischen Analyse der zeitlichen Verteilung maximaler Pneumometerwerte auf die Messungen vor und nach der Inhalation wird eine Standardanordnung der Meßtermine vorgeschlagen, bei der mehr als 80% aller zu erwartenden Maximalwerte erfaßt werden können.

Bei 277 atemgesunden Probanden wurde der maximale Pneumometerwert nach Aludrin-Inhalation im Mittel um + 3,9 % der Sollwerte gesteigert. Unter Zugrundelegung der 90%-Grenzen der Normalverteilung ergab sich eine obere Normgrenze von + 10,3 %, deren praktische Bedeutung auch daran nachzuweisen war, daß der Anteil der wegen Atemwegsstörungen ausgesonderten Probanden bei größeren Aludrin-Effekten sprunghaft zunahm.

Geschlechtsdifferenzen brauchen beim Aludrin-Inhalationstest nicht berücksichtigt zu werden. Bei schwacher Aludrin-Wirkung auf den Atemstoß wird das Maximum im Durchschnitt früher erreicht als bei starken Effekten. Das Ergebnis des Aludrin-Inhalationstestes ist erwartungsgemäß von der individuellen Ausgangslage des Atemstoßes in Bezug auf den Soll-

wert abhängig. Weiterhin ist ein Einfluß der vegetativen Ausgangslage nachweisbar, indem mit höherer Pulsfrequenz signifikant geringere Atemstoßsteigerungen gefunden wurden. Bei männlichen und weiblichen Rauchern war bei erniedrigter Ausgangslage des Atemstoßes eine signifikant größere Aludrin-Wirkung auf den maximalen Pneumometerwert festzustellen, die bei starken Rauchern steiler einsetzt und auch länger anhält. Es wird daraus geschlossen, daß bei der Beurteilung von Rauchern sowohl mit einer latenten Bronchospastik als auch mit einem abschwellenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut zu rechnen ist.

Die spirometrischen Kontrollen bestätigten die allgemeine Erfahrung, daß die Vitalkapazität beim Gesunden durch Aludrin nicht signifikant beeinflusst wird.

Literatur

- ATTINGER, E.O., M.M.GOLDSTEIN, and M.S.SEGAL:
Effects of smoking upon the mechanics of breathing.
Amer.Rev.Tuberc. 77, 1-9 (1958).
- AUERBACH, O., KNUDSON, SUK CHUL CHANG u.a.:
Changes in the bronchial epithelium in relation to
smoking and cancer of the lung.
New Engl.J.Med. 256, 97-104 (1957);
(zit.n.SIEGERT 1962).
- BALDWIN, E., A.COURNAND, and D.W.RICHARDS:
Pulmonary insufficiency: I. Methods of analysis,
physiologic classification, standard values in
normal subjects.
Medicine (Baltimore) 27, 243-278 (1948).
- BECKER, F., u. U.STRÖDER: Wirkungen kurzfristiger Änderun-
gen der Biosphäre.
In: W.AMELUNG u. A.EVERS: Handb.d.Bäder- u.Klima-
heilkunde, S.603-651. Schattauer, Stuttgart 1962.
- BOCK, H.E., W.HAHN u. H.WIDMANN: Untersuchungen über die
Veritolwirkung am Menschen.
Z.klin.Med. 138, 551-567 (1940).
- BOEHRINGER-Druckschrift: Aludrin.
Wissenschaftl.Abteilung, C.H.Boehringer Sohn,
Ingelheim /Rhein 1952.
- CUNTZE, H.: Über die Veränderungen des Pneumometerwertes bei
dosierter Arbeitsbelastung.
Med.Diss. Marburg/Lahn 1964 (in Vorbereitung).
- DALHAMM, T.: Effect of cigarette smoke on ciliary activity
in upper respiratory tract.
Arch.Otolaryngol. 70, 116-168 (1959).
- DIRNAGL, K.: Inhalationstechnik.
In: W.AMELUNG u. A.EVERS: Handb.d.Bäder- u.Klima-
heilkunde, S.138-145. Schattauer, Stuttgart 1962.

- DIRNAGL, K.: Bericht über Messungen am "Pari-Optimal-Vernebler / Modell Primus".
In: I.MANSMANN, W.MÖLLER, W.STÖHR: Aerosole-Mikro-Nebel, S. 111-117. Wissenschaftl.Abt.P.Ritzau, Pari-Werk, Starnberg am See 1954.
- DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., 1960.
- EICH, R.H., R.GILBERT, and J.H.AUCHINLOSS: Wirkungen des Tabakrauchens auf die Schleimhäute der Atemwege.
In: H.NÜCKEL: Fortschritte der biol.Aerosolforschung in den Jahren 1957-1961, S. 169-176.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962.
(zit.n.SIEGERT 1962).
- FABEL, H., u. J.HAMM: Vergleichende spiographische und pneumometrische Messungen des expiratorischen Atemstoßes.
Dtsch.Med.Wschr. 87, 2361-2367 (1962).
- FRIEHOFF, F., u. K.KARRASCH: Zur Wirkungsmechanik broncholytischer Pharmaka bei der spastischen Bronchitis.
Beitr.Silikose-Forsch. 53, 17-35 (1958).
- GAENSLER, E.A.: Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements.
Amer.Rev.Tuberc. 64, 256-278 (1951).
- GAENSLER, E.A.: Clinical Pulmonary Physiology.
New.Engl.J.Med. 252, 177-184, 221-228 u. 264-271
(1955).
- GAUBATZ, E.: Über Funktionsprüfungen vor und nach operativer Kollapstherapie: Funktionsprüfungen zur Pneumolyse.
Beitr.Klin.Tuberk. 91, 201-221 (1938).
- HADORN, W.: Über die Bestimmung des Expirationsstoßes.
Z.klin.Med. 140, 266-290 (1942).
- HAMM, J.: Beziehungen zwischen Vitalkapazität und dynamischen Atemgrößen.
Münch.Med.Wschr. 103, 609-613 (1961).
- HAMM, J., u. M.DIETZ: Die Beurteilung der Lungenfunktion in der Praxis.
Internist.Praxis 2, 501-517 (1962).

- HANSLIK, L., u. H.LAURINAT: Die atemfunktionelle Beurteilung der Asthma bronchiale-Therapie mit Asthmolysine-Kapseln.
Berl.Med. 8, 116-118 (1957).
- HASLREITER, E.: Klinische Erfahrungen mit einer neuartigen dosierbaren Handverneblung einer anti-asthmatischen Substanz.
Die Medizinische 1959, 1439-1441.
- HÄUSLER, H., u. H.JULICH: Untersuchungen über die Wirkung von Aludrinaerosolinhalation und körperlicher Arbeit auf die Pneumotachogrammform bei Gesunden und Kranken.
Z.klin.Med. 156, 236-251 (1960).
- HALLET, W.Y., and C.J.MARTIN: Obstructive Pulmonary Disease Testing in Hospital Patients.
Amer.Rev.respir.Dis. 86, 686-696 (1962).
- HILDEBRANDT, G.: Hat die Atemstoßmessung (Pneumometrie) praktische Bedeutung?
Berl.Med. 11, 108-110 (1960).
- HILDEBRANDT, G.: Die Bedeutung der Atemstoßmessung (Pneumometrie) für die Atemfunktionsdiagnostik.
Ärztl.Forsch. 17, 571-578 (1963).
- HILDEBRANDT, G., u. O.HANKE: Über die Norm des Atemstoßes in bezug auf die Vitalkapazität.
Ärztl.Wschr. 11, 439-445 (1956).
- HUNZIKER, A., u. A.BÜHLMANN: Der Einfluß des Zigarettenrauchens auf die Atemwiderstände.
Allergie u.Asthma 6, 146-149 (1960).
- JUNGE, W.: Die Bedeutung der Pneumometrie für die Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale.
Allergie u.Asthma 3, 138-144 (1957).
- KAPFERER, J.M.: Der nutzbare Anteil der Vitalkapazität (Tiffeneau-Test).
Thoraxchirurgie 1, 547-557 (1954).

- KESTERMANN, E., u. W.WENDENBURG: Untersuchungen über die broncholytische Wirkung des Aludrins beim Gesunden und beim Asthma bronchiale mit besonderer Berücksichtigung der registrierenden Thorakographie. Med.Mschr. 6, 158-162 (1952).
- KLEINSORGE, H., u. L.JÄGER: Pharmakodiagnostik beim Asthma bronchiale. Med.Klin. 56, 781-786 (1961).
- KONZETT, H., u. R.RÖSSLER: Versuchsanordnung zur Untersuchung an der Bronchialmuskulatur. Arch.exp.Path.u.Pharm. 195, 71-74 (1940).
- LEHMANN, G.: Erholung und Pause. In: Praktische Arbeitsphysiologie, S. 49-63, Thieme, Stuttgart 1953.
- MAGNUS, A., u. W.SCHÖNDUBE: Der Atemstoß und seine Messung. Z.ges.exp.Med. 123, 538-552 (1954).
- MANSMANN, I., W.MÖLLER u. W.STÖHR: Aerosole-Mikro-Nebel für Klinik und Praxis. Wissenschaftl.Abt.P.Ritzau, Pari-Werk, Starnberg am See 1954.
- MERKLE, A., u. F.WYSS: Zur Pathogenese der kardialen Dyspnoe. Schweiz.Med.Wschr. 80, 1154-1157 (1950).
- MIELKE, U.: Praktische Funktionsprüfungen bei Erkrankungen der Atemorgane. Z.angew.Bäder-u.Klimaheilk. 10, 439-448 (1963).
- NADEL, J.A., and J.H.COMROE, jr.: Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance. J.appl.Physiol. 16, 713-716 (1961).
- OTTO, E.: Die Bedeutung des Atemstoßes in der Klinik, besonders bei Asthmakranken. Eine Messungsmethode. Münch.Med.Wschr. 1937, 738-740.
- PROETZ, A.W.: Some preliminary experiments in study of cigarette smoke and its effects upon respiratory tract. An.Oto-rino-laring.Urug. 48, 176-194 (1939).

- ROSSIER, P.H., A.BÜHLMANN u. K.WIESINGER:
Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
- ROSSIER, P.H., u. H.MÉAN: L'action de l'adrenaline sur la
fonction pulmonaire.
Verh.dtsch.schweiz.naturf.Ges. 117, 356-357 (1936).
- SALINGER, H.: Die rechnerische Auswertung statistischer
Beobachtungsergebnisse (Einführung in die Kollektivmaßlehre).
In: Th.BRUGSCH u.F.H.LEWY: Die Biologie der Person
Bd.I, S. 135-190. Urban & Schwarzenberg,
Berlin u.Wien 1926.
- SCHIESSLE, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Dosierung
von Aludrin-Aerosol.
Z.Aerosol-Forsch. 1, 15-26 (1957).
- SIEGERT, F.K.: Wirkungen des Tabakrauchens auf die Schleim-
häute der Atemwege.
In: H.NÜCKEL: Fortschritte der biol.Aerosolforschung
in den Jahren 1957-1961, S. 169-176.
Schattauer, Stuttgart 1962.
- STEIGER, P., u. W.HADORN:
Zur Physiologie und Pharmakologie der Bronchial-
muskulatur.
Helv.Med.Acta - Series A, 13, 543-558 (1946).
- STOLZENBERG -SEIDEL, M.: Klinische Untersuchungen zur Be-
handlung des Asthma bronchiale.
Klin.Wschr. 51, 1306-1310 (1940).
- TIFFENEAU, E., u. A.PINELLI: Régulation bronchique de la
ventilation pulmonaire.
J.franç.Méd.Chir.thor. 3, 224-244 (1948).
- VOEGTLI, W., u. F.VERZÁR:
Beeinflussung von Vitalkapazität und Atmung durch
broncholytisch wirkende Sprays bei Asthma bronchiale
und beim Normalen.
Schweiz.Med.Wschr. 21, 457-460 (1945).
- VOLHARD, F.: Diskussionsbemerkung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1908, 530.

VOLHARD, F.: Diskussionsbemerkung.

Münch.Med.Wschr. 928-929 (1921).

VOLHARD, F.: Diskussionsbemerkung.

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1929, 254-255.

WRIGHT, B.M.: The Wright Peak Flow Meter.

Druckschrift der Fa.Airmed Ltd., Harlow-London 1960.

WRIGHT, B.M., and C.B. McKERROW: Maximum Forced Expiratory Flow Rate as a Measure of Ventilatory Capacity.

Brit.med.J. 21, 1041-1047 (1959).

WYSS, F.: Untersuchungen mit einem neuen Pneumometer.

Helv.Med.Acta 17, 516-524 (1950).

WYSS, F., u. W.HADORN: Die Pneumometrie (Eine Methode zur quantitativen Beurteilung asthmatischer Zustände).

In: Progress in Allergy Bd.III. Karger, Basel u. New York 1952.

WYSS, F., u. H.STUCKI: Die Bedeutung des Aludrintestes in der Diagnose des Asthma bronchiale.

Helv.med.acta 16, 138-146 (1949).

WYSS, F., u. W.WILBRANDT: Die quantitative pneumometrische Beurteilung asthmatischer Zustände und ihrer pharmako-therapeutischen Beeinflussung.

Helv.med.acta 6, 819-823 (1945).

ZIDEK, R.: Klinisch-experimentelle Erfahrungen mit der kombinierten Bestimmung von Vitalkapazität und Atemstoß.

Med.Welt (Stuttg.) 1962, 1409-1415.

ZIDEK, R.: Pneumometrische Untersuchungen und klinische Beobachtungen über den bronchospasmolytischen Effekt eines neuen antiasthmatischen Sprühdoseninhalats.

Med.Welt (Stuttg.) 1963, 1421-1427.

Lebenslauf

Am 7. April 1938 wurde ich als zweite Tochter des praktischen Arztes Dr.med. Eugen Rohé und seiner Frau Irmgard geb. Wehmeyer in Denklingen/Rheinland geboren. Vom Herbst 1944 bis Ostern 1949 besuchte ich die evangelische Volksschule in Denklingen und wurde dann in das humanistische Gymnasium in Waldbröl aufgenommen, wo ich am 4. März 1958 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend besuchte ich bis Ostern 1959 die Krankengymnastikschule in Hamburg-Eppendorf und begann dann mit dem Medizinstudium an der Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn. Dort bestand ich am 9. März 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem 5. Studiensemester am 3. August 1961 die ärztliche Vorprüfung. Mit Ausnahme des 6. und 8. Semesters, in welchen ich an der Leopold-Franzen-Universität in Innsbruck immatrikuliert war, studierte ich die klinischen Semester an der Philipps-Universität Marburg/Lahn. Ich beabsichtige, das medizinische Studium nach dem 11. Semester mit dem Staatsexamen abzuschließen.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten

- in Bonn: Daneel, Dirscherl, Egli, Hagen, Helferich, Janker, Klensch, Kuhnke, Osberghaus, Rath, Riezler, Rohdewald, Schriefers, Schumacher, Stöhr, Wacholder;
- in Innsbruck: Asperger, Baumgartner, Ganner, Halhuber, Heinz, Hittmair, Huber, Konzett, Lang, Leubner, Rössler, Ruckensteiner, Scharfetter, Schinzel;
- in Marburg: Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Braun-Falco, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Lang, Linneweh, Martini, Marx, Meyer, Overbeck, Poetschke, Prinz, Roger, Schiff, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Würterle.

Am Ende der Arbeit danke ich Herrn Priv.-Doz.Dr.med.
G. Hildebrandt für die Überlassung des Themas, das
ständige Interesse und die unermüdliche Förderung, die
er der Arbeit hat zuteil werden lassen.

Herrn Prof.Dr.H.Hensel, dem Direktor des Physiolo-
gischen Instituts, danke ich für die Möglichkeit,
an seinem Institut zu arbeiten.

Für die Übernahme des Correferates danke ich Herrn
Prof. Dr. W. Schmid sehr herzlich.

Bei der Anfertigung der Abbildungen waren mir die tech-
nischen Assistentinnen des Fotolabors behilflich, wo-
für auch mein Dank ausgesprochen sei.

